

Aus der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. Dr. G. Barth

Über den Einfluß von Antikoagulantien auf die Strahlenreaktion der Haut

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Joachim Drescher
aus Gießen

Gießen 1972

Aus der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. Dr. G. Barth

Über den Einfluß von Antikoagulantien auf die Strahlenreaktion der Haut

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von

Joachim Drescher

aus Gießen

Gießen 1972

Dekan: Professor Dr. Lasch

Referent: Professor Dr. Dr. Barth

Korreferent: *Prof. Dr. Kees*



Über den Einfluß von Antikoagulantien
=====
auf die Strahlenreaktion der Haut
=====

Inhalt:

- A. Einleitung und Problemstellung
- B. Theoretische Grundlagen
 - 1. Die Strahlenreaktion der Haut
 - 2. Aspekte zur Antikoagulantientherapie im Rahmen einer Tumorbehandlung
- C. Vorversuch:
Änderung der Mikrozirkulation durch Gerinnungshemmung
 - 1. Prinzipielle Überlegungen
 - 2. Methodik
 - 3. Ergebnisse
- D. Material und Methode des Hauptversuches:
Untersuchungen der Hautreaktion nach Strahleneinwirkung
 - 1. Krankengut
 - 2. Bestrahlungsverfahren
 - 3. Beurteilungskriterien für die Hautreaktion
- E. Ergebnisse des Hauptversuches
 - 1. Gerinnungsanalysen vor, während und nach der Strahlenbehandlung
 - 2. Klinische Verlaufsbeobachtung
 - 3. Temperaturgang der Haut unter der Strahlentherapie
- F. Diskussion
- G. Zusammenfassung
- H. Schrifttum



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Einleitung und Problemstellung

Die Strahlenschädigung des gesunden Gewebes ist eine unerwünschte, jedoch unvermeidliche Komplikation der Behandlung maligner Tumoren mit ionisierenden Strahlen. Bei der perkutanen Strahlentherapie unter Orthovoltbedingungen erfährt die Haut oftmals die größte Strahlenbelastung. Ihre Reaktion auf die Strahleneinwirkung ist dem Untersucher am besten zugänglich und somit am besten bekannt. Auch heute noch stellt die Strahlenreaktion der Haut bei der konventionellen Strahlentherapie einen limitierenden Faktor für die applizierbare Tumordosis dar. In Ermangelung besserer Parameter wurde deshalb früher sogar die Hauttoleranzdosis in der Strahlentherapie als Steuergröße eines jeden strahlentherapeutischen Vorgehens herangezogen.

Bei der Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms kommt der Strahlenbelastung der Haut eine ganz besondere Bedeutung zu. Neben der Erfassung des primären Tumorsitzes und der regionären Lymphabflußgebiete wird die Strahlenbelastung der Haut bis zur Toleranzgrenze im Hinblick auf die lymphangiotisch-kutane Manifestation des Mammakarzinoms zur Notwendigkeit. Die konventionelle Strahlentherapie des Mammakarzinoms führt deshalb unvermeidlich sehr häufig zu stark ausgeprägten und folgeschweren Hautreaktionen. Sie reichen vom leichten Erythem über die Radiodermatitis erosiva bis hin zu einem als Spätfolge auftretenden Ulkus im Radiodermiegebiet.

Es ergibt sich als Ziel, unter Beibehaltung der "kurativen" Strahlendosis von mindestens 4000 R diese den Patientinnen subjektiv unangenehmen Begleiterscheinungen weitgehend zu mildern.

Über die Behandlung der genannten Hautreaktionen liegen zahlreiche, zum Teil widersprüchliche Aussagen vor. Außer mit einigen Externa mit fast ausschließlich physikalischem Wirkprinzip ist bis heute eine wirksame medikamentöse Beeinflussung der Hautreaktionen noch kaum gelungen. Bereits indifferente Puderauflagen steigern durch die Oberflächenvergrößerung die Wärmeabgabe der Haut, was von den Patientinnen subjektiv als angenehm empfunden wird (31,33). Entsprechend dermatologischen Prinzipien werden bei feuchten Hautreaktionen zumeist Öl in Wasser-Emulsionen angewandt (24).

Hellriegel (23) empfiehlt die Anwendung von Anti-phlogistika, unter denen Oxyphenbutazon (Tanderil^R) besonders herausgestellt wird.

Auch Steroide erbrachten bei lokaler und peroraler Applikation jedoch meist nicht den erwarteten Erfolg (32).

Unter den Aspekten des Epithelschutzes, der Förderung der Kapillardurchblutung und der Gefäßwandabdichtung kamen die Vitamine A, B₁₂, C, P und K nur zeitweilig zur Anwendung (23).

Ausgehend von der Tatsache, daß die nutritive Durchblutung eine zentrale Bedeutung im Hinblick auf eine Gewebsschädigung besitzt, konnten Barth und Kern (3), sowie Kern und Graebner (35) aufgrund von Tierexperimenten den Einsatz durchblutungsfördernder Medikamente wie Actihaemyl^R, Rutinion^R, Ronicol^R, Dilatol^R und Complamin^R empfehlen.

Da sich bisher keine der empfohlenen vasoaktiven Substanzen jedoch klinisch als allzu erfolgreich

erwiesen hatte, verfolgten wir ein anderes Therapieprinzip: Jede Organfunktion ist eine abhängige Variable der Durchblutung, wobei sich die Durchblutungsgröße bei gleichem Systemblutdruck allein mit dem Gefäßquerschnitt und -inhalt ändert. Die ausgeprägten histo-pathologischen Veränderungen am Gefäßapparat nach Strahleneinwirkung (58, 51, 26, 17, 23, 10) lassen eine Durchblutungsförderung mit gefäßwirksamen Medikamenten kaum erwarten. Dagegen erscheint im Hinblick auf die im intravitalmikroskopischen Bild erkennbare maximale Dilatation und zum Teil thrombotische Verlegung der Gefäße (8) eine Durchblutungssteigerung durch Änderung der intravasalen Gerinnung eher erfolgversprechend. Dies um so mehr, als Malignomkranke sehr oft eine Stimulation des Gerinnungssystems aufweisen. In diese Richtung wies unsere klinische Beobachtung, daß eine Gerinnungshemmung zur Thromboseprophylaxe bei strahlenbehandelten Patienten eine bessere Strahlenverträglichkeit der Haut als Seiteneffekt zur Folge hatte. (21, 22)

Wegen der vom Strahlentherapeuten bei Mammakarzinomkranken geforderten hohen Strahlenbelastung der Haut sind diese Fälle besonders geeignet, die protektive Wirkung einer anreichenden gerinnungshemmenden Therapie auf die Hautreaktion zu untersuchen. Im Gegensatz zu Malignomkranken mit im Körperinneren verborgenen Tumoren lassen sich tumorbedingte Blutungskomplikationen dabei rechtzeitig erkennen und behandeln.

B. Theoretische Grundlagen

1. Die Strahlenreaktion der Haut

Nahezu jede Strahlenbehandlung führt zu allgemeinen reversiblen Krankheitserscheinungen, die als Röntgenkater (52) oder als Allgemeinintoxikation (27) bezeichnet werden. Die allgemeine Strahlenreaktion ist von der applizierten Volumendosis, der bestrahlten Region, aber auch von der individuellen Reaktionsbereitschaft des Organismus abhängig. Das klinische Bild entspricht am ehesten einer Steigerung der vagischen Erregbarkeit (12, 28). Das subjektive Beschwerdebild äußert sich in Schwindel, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und allgemeiner Hinfälligkeit. Durchfälle und Erbrechen, seltener Fieber und Schüttelfröste sind häufig weitere Symptome. Bei günstiger räumlicher und zeitlicher Dosisverteilung sind diese allgemeinen Krankheitserscheinungen in geringerem Ausmaß zu erwarten (52). Als Ursache der allgemeinen Strahlenreaktion nehmen Anzilotti (2) und Ellinger (16) eine Intoxikation an, die sie auf das Freiwerden von Histamin und histaminähnlichen Substanzen zurückführen.

Jede Röntgenbestrahlung bewirkt in gewisser Dosierung Verschiebungen im Wasser- und Albumin-Globulingehalt des Blutes (52). Das Ionen- sowie das Säuren-Basengleichgewicht erfahren gleichfalls eine Änderung (38, 30, 13).

Genaue Kenntnisse über die physiko-chemischen Prozesse im Organismus nach einer Bestrahlung konnte man bisher allerdings noch nicht gewinnen (53).

Klinisch teilt man die Strahlenreaktion der Haut in 4 Schweregrade ein (58) ein:

1. Das Früherythem tritt nach Tagen auf, ist nach 1-2 Wochen beendet und heilt wieder vollständig ab.
2. Das entzündliche Späterythem (Dermatitis erythematososa) tritt nach 5-7 Wochen auf, hält wochenlang an und ist gefolgt von Schuppung und temporärer Epilation. Die Epidermis regeneriert narbenlos.
3. Bei der Dermatitis bullosa entsteht eine Woche nach Bestrahlung ein starkes Erythem mit Hautschwellung und Blasenbildung, monatelange Exsudation mit Übergang in teilweise pigmentierte Narben mit Teleangiektasien.
4. Bei der Dermatitis gangraenosa entsteht nach wenigen Tagen ein Erythem, das in der 6.-8. Woche in Ulcera übergeht. Nach Monaten oder erst Jahren heilt dieser Röntgenschaden narbig ab.

Das Röntgenerythem zeigt einen wellenförmigen Verlauf. Miescher (41) beschreibt ein Früherythem (1. Welle) vom 1. - 4. Tag, eine 2. Erythemwelle vom 8. - 22. Tag und das Haupterythem (3. Welle), das zwischen dem 34. und 52. Tag am stärksten ausgeprägt ist. Bei hoher Dosierung kann die 2. mit der 3. Welle zusammenfallen, bei geringer Dosishöhe kann die 2. Welle ganz ausfallen. Gelegentlich wird um den 60. Tag eine 4. Erythemwelle beobachtet.

Als weitere Hautreaktion folgt dem dreiphasischen Erythemgang eine Monate bis wenige Jahre andauernde Pigmentierung, wobei individuell sehr unterschiedliche Abweichungen auftreten können.

Außer dem wellenförmigen Erythemverlauf beobachteten Glocker, Hayer und Jüngling (18) sowie Reisner und Neeff (49) deutlich ausgeprägte Tagesschwankungen. Das Alter der Patienten scheint dagegen keine wesentliche Rolle zu spielen (48). Sehr stark variiert die individuelle Empfindlichkeit, sowohl hinsichtlich des zeitlichen Auftretens als auch der Intensität der einzelnen Wellen. Hierfür scheint die individuelle Gefäßreaktion verantwortlich zu sein; bei Vasolabilität tritt bereits nach geringen Strahlendosen, die normalerweise nur schwache Rötungen verursachen, ein starkes Erythem auf (48).

Mit dem wellenförmigen Verlauf der Hautrötung korrelieren rhythmisch auftretende Gefäßerweiterungen (51), vorwiegend der subpapillären Kapillaren. Als Ursache wird die Freisetzung sogenannter "H-Substanzen" diskutiert (26). Nach höheren Strahlendosen treten entzündliche Prozesse hinzu, die zur Quellung und zum Zerfall der Kapillarendothelzellen, zu Thrombosierungen und schließlich zur völligen Gefäßverödung führen (17).

Dieser histologischen Manifestation gehen funktionelle Störungen der Kapillaren voraus (10). Neumayr und Thurner (46) haben eine Steigerung der Kapillarpermeabilität festgestellt und für diese Veränderung eine Schwellendosis angegeben, die je nach der individuellen Reaktionsbereitschaft von 3 - 100 R schwanken kann.

Dihlmann, Liebaldt und Undeutsch (11) beschreiben zwei Grundvorgänge der Entstehung und Abheilung der Strahlenschäden an der Haut: Die biologische Strahlenwirkung wird von der absorbierten Röntgendosis der jeweiligen örtlichen Konzentration

"toxischer, diffusibler Substanzen" bestimmt. Diese Annahme wird gestützt von der Feststellung, daß man kleinere Felder stärker belasten kann als größere; denn je kleiner das bestrahlte Feld im Vergleich zum nicht bestrahlten umgebenden Gewebe ist, desto größer ist das Diffusionsgefälle, nach dem die "toxischen, diffusiblen Substanzen" besser abtransportiert werden können. Somit übt die nicht bestrahlte Umgebung einen Erholungseinfluß auf das bestrahlte Gebiet aus. Die Diskussion um diese Vorgänge kann allerdings noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden (47).

Der zweite Grundvorgang, der für die Erholung des bestrahlten Gewebes eine Rolle spielt, ist die Kapillarsprossung (14, 15). Die beim Zellzerfall auftretenden Stoffe üben einen Wachstumsreiz auf die Kapillaren aus. Solange bestrahltes Gewebe von neu einsprossenden Kapillaren versorgt wird, treten keine irreparablen Schäden auf, womit gleichfalls die höhere Belastbarkeit kleinerer Bestrahlungsfelder erklärt werden kann. So beträgt zum Beispiel die Toleranzdosis der Haut bei gleich starker Fraktionierung in einem quadratischen Feld von 4; 2 bzw. 1 cm² 8000, 15 000 bzw. 50 000 R OD. Dabei verhält sich der Logarithmus der gesamten Oberflächendosis umgekehrt proportional zur Oberfläche des bestrahlten Feldes (29). Individuelle Faktoren spielen auch hierbei jedoch eine ganz wesentliche Rolle.

Im histologischen Bild der Haut nach Strahleneinwirkung (58) finden sich während der Dauer des Früherythems wenige Lymphozyten und vereinzelt mehrkernige Leukozyten um die erweiterten Kapillaren. Die oberen Lagen der Cutis sind ödematös umgewandelt.

Die Zellen der epidermalen Basalschicht und der Haarfollikel zeigen Kernpyknose, Zell- und Kernschwellung. Die Mitoserate ist im Vergleich zum gesunden Gewebe allgemein herabgesetzt.

Das Mittelerythem zeichnet sich durch die Polymorphie der Epidermiszellen und deren Kerne aus. Die Kapillaren besitzen vergrößerte Endothelzellen und sind von Infiltraten aus Lymphozyten, Plasmazellen und zahlreichen vergrößerten Histiozyten umgeben.

Während des am stärksten ausgeprägten Haupt- bzw. Späterythems erreicht auch die epidermale Polymorphie ihr Maximum. Die Epidermis beginnt zu hypertrophieren, auch treten mehrkernige Endothel- und Bindegewebszellen auf. Bei hohen Strahlendosen entwickelt sich eine exsudative Radiodermatitis, bei sehr hohen Dosen das akute Röntgengeschwür (Radionekrose).

Die Epilation ist eine weitere Folge der Strahleneinwirkung auf die Haut. Infolge ihrer kurzen mittleren Zellzyklusdauer erweisen sich die Haarbalgzellen als äußerst strahlensensibel, erhalten jedoch bis Dosen von etwa 700 R OD ihre Regenerationsfähigkeit (58).

Schweiß- und Talgdrüsen zeigen eine ähnliche Strahlensensibilität und verschwinden bereits nach Dosen von 3- 500 R im narbig veränderten Bindegewebe. Ihr Versiegen hat die Trockenheit der Röntgenhaut zur Folge.

Bei den Röntgenspätschäden der Haut (sekundär chronische Röntgendermatitis) (58) bestimmen Cutisveränderungen das histologische Bild, die sich vorwiegend

in Kernverarmung und Fasereinschmelzung unter Ödem-
bildung zu erkennen geben. Was die sehr strahlen-
sensiblen kleinen Blutgefäße betrifft, so gehören Te-
leangiektasien zu den typischen Röntgenspät-
schäden (43). Die Kapillarresistenz kann noch mehrere Jahre
danach vermindert sein. Viele Kapillaren obliterieren,
und ihre Regenerationsfähigkeit wird unterdrückt.
Diese verminderte Vaskularisierung hat neben anderen
Faktoren (Bindegewebs- und Epithelveränderungen) eine
verzögerte Heilung wie auch die Entstehung der Spät-
ulcera zur Folge (58).

2. Aspekte zur Antikoagulantientherapie im Rahmen einer Tumorbehandlung

Die klinisch an den äußeren Hautschichten zu beobachtenden Veränderungen nach Strahleneinwirkung beruhen in hohem Maße auf den vorgenannten funktionell-morphologischen Gefäßschädigungen.

Sie äußern sich im histologischen Bild durch Gefäßerweiterung und intravital-mikroskopisch durch Verlangsamung der Blutströmung. An organischen Gefäßläsionen finden sich eine Quellung der Endothelien und später nach höheren Dosen endangiitis-ähnliche Bilder (9).

Bei erhöhter Gerinnungsneigung (Hyperkoagulabilität) wirken sowohl diese pathologischen Veränderungen der Gefäße als auch die langsame Zirkulation als lokale thromboseauslösende Faktoren, durch die es nun zu einer irreversiblen Fixation der ursprünglich reversiblen Mikrozirkulationsstörungen kommen kann (8, 10, 17, 41, 42, 43, 52).

Gegen eine vorsorgliche Gerinnungshemmung zur Verbesserung der Strahlenreaktion der Haut ließe sich zunächst einwenden, daß eine solch eingreifende Maßnahme allein zu diesem Zweck nicht zu verantworten sei. Demgegenüber kann jedoch angeführt werden, daß

- a. Krebskranke aufgrund der meist tumorbedingten Stimulation des Gerinnungssystems einer erhöhten Thrombosegefahr ausgesetzt sind;

- b. klinische Untersuchungsreihen von Michaels (44), Larsen (39) und Ries, Ludwig und Appel (50) ergeben haben, daß sich mit einer Antikoagulantientherapie subjektive Besserung, erhöhte Rückbildungstendenz, geringere Rezidivneigung strahlenbehandelter Malignome und signifikante Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate erzielen ließen;
- c. bei Beachtung der Kontraindikationen und fortlaufenden Kontrollen die Anwendung moderner Antikoagulantien als weitgehend ungefährlich angesehen werden kann.

Das von uns eingesetzte Marcumar^{R*} (3- (1'-Phenylpropyl) -4-hydroxycumarin) hemmt durch Verdrängung des Vitamin K aus einem Enzymkomplex die Blutgerinnung. Dies hat eine verminderte Synthese der Gerinnungsproteine und der Faktoren II, VII, IX und X zur Folge, wodurch indirekt die Gewebsthrombokinasewirkung und die Blutthrombokinase- und Thrombinbildung herabgesetzt wird (20, 37, 40). Die Funktion der Thrombozyten wird dabei nicht beeinflusst, obwohl deren Überlebenszeit in vivo verlängert wird.

Die gerinnungshemmende Wirkung von Marcumar^R bedarf einer fortlaufenden Kontrolle, die am einfachsten durch die Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick erfolgt. Der optimale therapeutische Bereich liegt je nach der angewandten Bestimmungsmethode zwischen 15 und 25 % der Norm.

* Deutsche Hoffmann - La Roche AG, Grenzach (Baden)

C. Vorversuch:

Änderung der Mikrozirkulation durch Gerinnungshemmung

1. Prinzipielle Überlegungen

Durch intravenöse oder intraarterielle Verabreichung von radioaktiv markierten partikulären Testsubstanzen gelingt es, den Kapillarbereich der Lungen wie auch den von Organen des großen Kreislaufs szintigraphisch darzustellen. Bei diesen Methoden der Lungenszintigraphie und Angioszintigraphie werden als Testsubstanz makroaggregierte Albuminpartikel verwendet, die mit dem γ -strahlenden Radionuklid ^{131}J etikettiert sind ($^{131}\text{J} - \text{MAA}$)*. Mit einer Teilchengröße zwischen 5 und 50μ haften diese Eiweißmakroaggregate als Mikroemboli in den Praekapillaren und Kapillaren. Eine nachfolgende szintigraphische Messung der auf diese Weise radioaktiv markierten Endstrombahn erlaubt somit, die Mikrozirkulation jeweils interessierenden Organe oder Organsysteme qualitativ zu analysieren.

Nach partiellem enzymatischem Abbau verlassen diese primär embolisch haftenden Eiweißteilchen jedoch das kapilläre Strombett und erscheinen im zirkulierenden Blut, solange sie nicht durch intravasale Gerinnungsprozesse irreversibel fixiert werden. Durch fortlaufende Externmessungen der Organaktivitäten im Vergleich zur Blutaktivität ergibt sich damit die weitere Möglichkeit, die

* Firma Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt a.M.

Perfusion dieser festen Blutbestandteile in der peripheren Strombahn zu untersuchen.

Diesen frühen Partikeldurchsatz im Kapillarkreislauf heranzuziehen, erscheint einmal deshalb interessant, da neben intravital mikroskopischen Untersuchungen diese Radioisotopenmethode es allein ermöglicht, die Zirkulation fester Blutbestandteile in der peripheren Strombahn zu untersuchen. Zum anderen fördern partikuläre Testsubstanzen über einer Aktivierung kontaktsensibler Faktoren der Blutgerinnung wie auch über eine Thrombozytenaggregation eine intravasale Gerinnung und schaffen somit eine Wechselbeziehung zwischen Perfusions- und Gerinnungsgröße. So sollte es gelingen, über die Partikelperfusion der Kreislauperipherie den Einfluß einer Veränderung des Gerinnungssystems auf die Mikrozirkulation zu untersuchen.

2. Methodik

Aufgrund dieser Überlegungen entwickelten wir zur Bestimmung der Verteilungsgenetik der ^{131}J - MAA folgende einfache Untersuchungsmethode:

Dem Probanden wird in Rückenlage eine gewichtsspezifische Aktivität von $3, \mu\text{Ci } ^{131}\text{J}$ - MAA pro Kilogramm Körpergewicht intravenös verabreicht. Zwecks guter Durchmischung im Blut wird die Injektionsdauer auf 10 sec. ausgedehnt. Um bei den mehrzeitigen Untersuchungen eine stärkere ^{131}J - Akkumulation in der Schilddrüse beim späteren Abbau der ^{131}J -Albuminpartikel zu verhindern, erhält der Patient zuvor 0,5 g Kalium-Jodid per os. Durch Blutentnahme in 5-minütlichen Abständen aus einer liegenden Venenkanüle wird der Verlauf der Radioaktivität im Vollblut bestimmt. Über simultane Externmessungen mittels abgeschirmten Szintillationszählern* werden die Aktivitätsänderungen der

* Twin probe stand, Firma Picker
Nocleonan, Firma Siemens

Lunge, der Leber, des Hirnschädels und des rechten Oberschenkels verfolgt. Zum besseren Vergleich werden die dabei gewonnenen Aktivitätsverläufe auf ihre Anfangsaktivität normiert.

3. Ergebnisse

Vergleichsuntersuchungen nach Prämedikation von 15 000 IE Heparin zeigten den Einfluß einer Anti-koagulantientherapie auf die Perfusion der ^{131}J -MAA in der peripheren Strombahn.

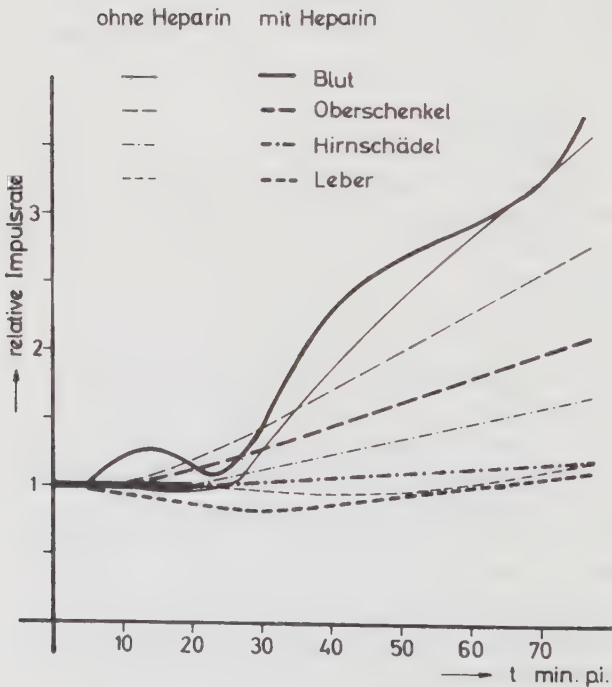


Abb. 1 Beeinflussung der Konzentrationsverläufe im Blut, der Oberschenkel, Hirnschädel und in der Leber nach Prämedikation von 15 000 IE Heparin

In Abbildung 1 ist der Fall einer 48-jährigen Mammakarzinompatientin mit einer tumorbedingten erhöhten Gerinnungsneigung des Blutes dargestellt: Man erkennt im Gegensatz zur Voruntersuchung bei der gleichen Patientin einen beschleunigten Wiedereinstrom des Radioindikators in das zirkulierende Blut mit einer Rezirkulationszeit von etwa 35 Minuten, was für eine beschleunigte Perfusion der partikulären Testsubstanz in der peripheren Strombahn spricht. Dementsprechend sind die Radioaktivitätsanreicherungen im Oberschenkel, Hirnschädel und der Leber verringert.

Analoge Veränderungen lassen sich auch bei Patientinnen nach ausreichender Gerinnungshemmung mit Marcumar^R nachweisen (Abb. 2):

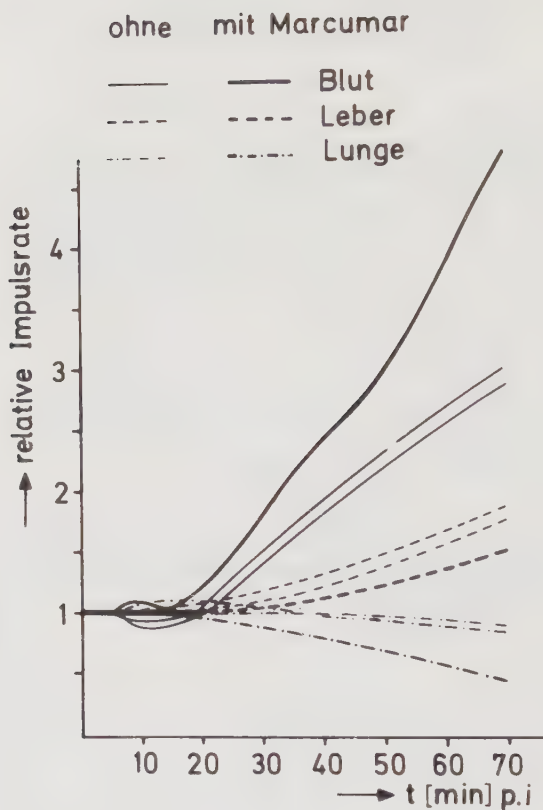


Abb. 2 Änderung der im Doppelversuch erhaltenen Konzentrationsverläufe von ^{125}I -J-MAA im Blut, in Lunge und Leber nach ausreichender Antikoagulantientherapie mit Marcumar

Abbildung 2 zeigt die in zwei Vorversuchen erhaltenen Organ- und Blutaktivitäten bei einer Mammakarzinompatientin mit einem tumorspezifisch erhöhten Gerinnungspotential, wobei ein gutes reproduzierbares Perfusionsverhalten der Eiweißpartikel ersichtlich wird.

Bei einer erneuten Kontrolluntersuchung nach ausreichender Antikoagulantientherapie lassen die deutlich verringerten Aktivitätsanreicherungen über der Leber und der Lunge bei gleichzeitigem Anstieg der Blutaktivität eine erhöhte Partikelperfusion innerhalb dieser Organbereiche erkennen.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die ^{131}J -Albuminpartikel tatsächlich spontane intravaskuläre Gerinnungsprozesse auszulösen vermögen, die dann das weitere Perfusionsverhalten der Testsubstanz im Kapillarkreislauf mitbestimmen.

Der Einsatz von radioaktiv etikettierten partikulären Testsubstanzen schafft somit ein einfaches Modell der Kapillarströmung, mit dem es gelingt, den Einfluß der Blutgerinnung auf die Mikrozirkulation zu untersuchen, und zwar durch die einfache Kontrolle des Verlaufs des Aktivitätsaustausches zwischen Organen und zirkulierendem Blut.

Da Gefäßwandläsionen über einen im Prinzip gleichartigen Reaktionsmodus wie partikuläre Testsubstanzen eine intravasale Gerinnung fördern, ergibt sich daraus die therapeutische Konsequenz, die Durchblutung einer pathologisch veränderten Kreislaufperipherie durch Antikoagulantienanwendung zu verbessern.

D. Material und Methode des Hauptversuches:

Untersuchungen der Hautreaktion nach
Strahleneinwirkung

1. Krankengut

Im Zeitraum eines Jahres haben wir 36 Patientinnen, die wegen eines Mammakarzinoms in postoperativer strahlentherapeutischer Behandlung standen, untersucht. Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei 56 Jahren. Die wesentlichen klinischen Einzeldaten gehen aus den Tabellen 4 und 5 im Anhang hervor.

Bei 16 dieser 36 Patientinnen wurde eine prophylaktische Gerinnungshemmung mit Marcumar^R durchgeführt. Die Zuordnung zu dieser oder der 20 Patientinnen umfassenden Kontrollgruppe wurde nach dem Termin der stationären Aufnahme, also rein zufällig, allerdings unter strenger Beachtung der Kontraindikationen vorgenommen. Die Marcumareinstellung auf Quickwerte zwischen 15 und 25 % und die wöchentlichen Kontrolluntersuchungen wurden vom Gerinnungslabor der Medizinischen Universitätsklinik Gießen durchgeführt.

Die protektive Wirkung einer Antikoagulantientherapie im Hinblick auf die akute Strahlenreaktion der Haut ließe sich nur bei einem strikten Einhalten der therapeutischen Breite erwarten, wobei unter Umständen bei größeren Schwankungen des Quickwertes sogar mit einem gegenteiligen Effekt gerechnet werden mußte.

2. Bestrahlungsverfahren

Die postoperative Bestrahlung erfolgte unter konventioneller Röntgentiefentherapiebedingungen (200 kV, 20 mA, Thoraeus-II-Filter, HWD 2 mm Cu). Dabei werden zwei große tangential Thoraxfelder unter Einschluß der Axilla und ein tangentiales supraklavikuläres Feld ausgestrahlt; die Feldgröße beträgt bei den tangentialen Thoraxfeldern 12 - 20 x 24 cm, für das Supraklavikularfeld 10 x 15 cm, in Ausnahmefällen 8 x 10 cm; der Fokus-Haut-Abstand liegt bei 40 cm.

Die Fraktionierung erfolgte in der Weise, daß pro Woche 1000 R OD pro Feld in 5 täglichen Einzeldosen von je 200 R OD pro Feld gegeben wurden, wobei die Wochenendpause nur 24 Stunden betrug. Ein zweiter bestrahlungsfreier Tag wurde mittwochs oder donnerstags eingehalten. Messungen der Oberflächendosen unter diesen Bestrahlungsbedingungen ergaben eine annähernd homogene Dosisverteilung hinsichtlich der absoluten Größe der Oberflächendosis eines jeden Feldes (41). Die angestrebte Gesamtoberflächendosis lag bei mindestens 4000 R OD pro Feld; die Bestrahlungszeit betrug demzufolge 4 Wochen.

Bei noch menstruierenden Frauen wurde darüber hinaus im allgemeinen während der Bestrahlungsserie an zwei verschiedenen Tagen die Röntgenmenolyse durchgeführt. Dabei wurden die Ovarien mit je 5-600 R HD belastet.

3. Beurteilungskriterien für die Hautreaktion

Zur Beurteilung der Strahlenreaktion der Haut wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Erfassung anamnestischer und klinischer Daten durch einen standardisierten Fragebogen (Abb.3 und 4), der von jeder Patientin zu Beginn und etwa 5 Wochen nach Beendigung der Bestrahlung beantwortet wurde.
2. Beurteilung der auftretenden Strahlenreaktion durch einfache visuelle Beobachtung. Wir haben ein geringes, mittelstarkes und starkes Erythem sowie eine Radiodermatitis sicca und exsudativa unterschieden.
3. Untersuchung des Temperaturgangs der bestrahlten Haut mittels differentieller kontaktthermometrischer Messung konsensuell-symmetrischer Hautareale. Hierbei kam das elektronische Temperaturmeßgerät Tastomed P* mit seiner speziellen Termistorsonde für Oberflächenmessungen zur Anwendung. Die Meßgenauigkeit des Gerätes liegt im interessierenden Temperaturbereich von 30-40°C bei $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$. Für jeden Meßpunkt des Tastfühlers mit einem Durchmesser von 0,5 mm wird eine Ansprechzeit von 5-10 Sekunden benötigt. Der Fehler methodischen Ursprungs ist dabei nach unseren Erfahrungen unter $0,5^{\circ}\text{C}$ anzusetzen.

* Braun Electronic AG, Frankfurt a.M.

Behandlungsprotokoll I

- vor Bestrahlungsbeginn auszufüllen -

Name: Vorname: Alter:

Stadium: Tumorformel: Datum:

A. Anamnese

spezielle Anamnesendauer: Monate

Zeitpunkt der Operation:

	ja	nein
Erythemneigung	☐	☐
präexistente Hauterkrankungen	☐	☐
allergische Hautreaktionen	☐	☐
Menopause	☐	☐
Menolyse	☐	☐
Menstruationsstörungen	☐	☐
Vormedikation	☐	☐
Hormone	☐	☐
herzwirksame Medikamente	☐	☐
Kreislaufmittel	☐	☐
Vitamine	☐	☐
Zytostatika	☐	☐

B. Klinischer Befund

Kardiorespiratorische Insuff.	☐	☐
Vasopathien	☐	☐
Hypertonie	☐	☐
Hypotonie	☐	☐
Tachykardie	☐	☐
Zyanose	☐	☐
Ödeme	☐	☐
Blutkrankheiten	☐	☐
Endokrinopathien	☐	☐

	ja	nein
Haut		
normal	☐	☐
schuppig	☐	☐
trocken	☐	☐
feucht	☐	☐
warm	☐	☐
kühl	☐	☐
<u>C. Blutgerinnung</u>		
erhöhte Gerinnungsneigung	☐	☐
Thromboembolische Komplik.	☐	☐
<u>D. Röntgenuntersuchungen</u>		
Skelett: Anhalt für Metastasen	☐	☐
Lunge: Anhalt für Metastasen	☐	☐

Behandlungsprotokoll II

- nach der Strahlenbehandlung auszufüllen -

Name: Vorname: Alter:

Stadium: Tumorformel: Datum:

A. Allgemeine Strahlenverträglichkeit

	ja	nein
Übelkeit	☐	☐
Brechreiz	☐	☐
Erbrechen	☐	☐
Inappetenz	☐	☐
Gewichtsabnahme	☐	☐
allgemeines Krankheitsgefühl	☐	☐

B. Lokalbeschwerden

Schmerzen	☐	☐
Spannungsgefühl	☐	☐
Hitzegefühl	☐	☐

C. Objektiver Lokalbefund

Erythem		
schwach	☐	☐
mittel	☐	☐
stark	☐	☐
Epitheliolyse		
feucht	☐	☐
trocken - groblamellär	☐	☐
feinlamellär	☐	☐
Superinfektion	☐	☐
sonstige Komplikationen	☐	☐

D. Medikation

Externa:		
Puder	☐	☐
Salben	☐	☐
Spray	☐	☐
Hormone	☐	☐
herzwirksame Medikamente	☐	☐
Kreislaufmittel	☐	☐
Vitamine	☐	☐
Zytostatika	☐	☐

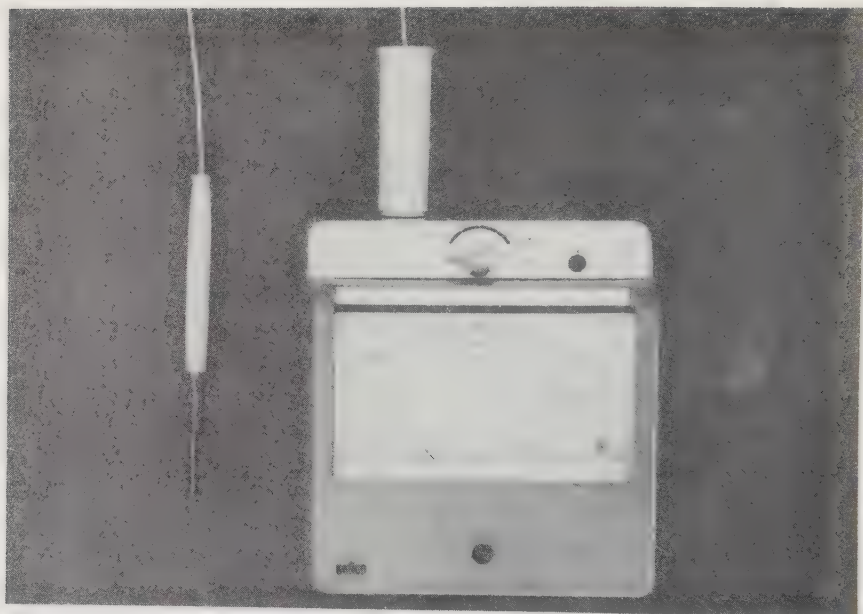


Abb. 5 Elektronisches Temperaturmeßgerät
Tastomed P
(Braun Electronic AG, Frankfurt a.M.)

Die Hauttemperaturmessung wurde von uns deshalb herangezogen, weil uns die Verlaufsbeurteilung des strahlenbedingten Hauterythems durch alle bisher angewandten Verfahren unbefriedigend erschien. Die Methoden reichen von der einfachen klinischen Betrachtung über den Vergleich mit Farbskalen bis hin zu Reflektions- und photometrischen Messungen.

Miescher (41) unterschied aufgrund subjektiver Beurteilung 7 Rötungs- und 4 Pigmentierungsstärken. Herrmann und Pack (25) beurteilten das Strahlenerythem mittels einer Rötungsskala von 4 Stufen. Auch Chaoul, Wachsmann und Rosenberger (6) beschränkten sich auf die visuelle Betrachtung und unterschieden 6 Reaktionsgrade.

Da solche subjektiven Differenzierungen nicht reproduzierbar sind, wurden remissionsspektrometrische Methoden angewandt (4, 5), die jedoch nach den Aussagen der einzelnen Autoren physikalisch zu ungenau sind, um zu objektiv-quantitativen und damit reproduzierbaren Ergebnissen zu gelangen. Photometrische Erythemmessungen nach Witte haben Kepp, Müller und Reich (34) durchgeführt und bei dieser Methode einen Meßfehler von $\pm 5\%$ sowie eine Abhängigkeit der Erythemintensität von der Körpertemperatur festgestellt ($\pm 5\%$). In jüngster Zeit kehrten Tronnier und Mitarbeiter (55, 56, 57) wieder zur visuellen Beurteilung der Reaktionsintensität zurück und schlugen dabei 7 Reaktionsstufen vor, nachdem sie außerordentlich große individuelle Schwankungen in der optischen Dichte der menschlichen Haut festgestellt hatten. Stutzer (54) bezweifelte sogar einen direkten Zusammenhang

zwischen der Röntgendosis und ihres mittels eines Remissionswertes gemessenen klinischen Reaktionsgrades.

Bereits die Vielzahl der angegebenen Methoden, die hier nur teilweise aufgeführt sind, läßt erkennen, daß bisher keine zu völlig befriedigenden Ergebnissen geführt hat. Die Untersuchungsergebnisse wurden vor allem von der Sorgfalt, Erfahrung und subjektiven Wertung des jeweiligen Untersuchers empfindlich beeinflusst.

Daher haben Nemenow (45) und unabhängig von ihm Dahl (9) versucht, diese Nachteile durch Hauttemperaturmessungen mit einem Thermoelement als Temperaturfühler zu umgehen. Dahl hat in einer ausgedehnten Studie untersucht, ob der Verlauf des Strahlenerythems mit dem Temperaturgang der Haut nach Bestrahlung korreliert. Von ihm wurden erstmals differenzielle Hauttemperaturmessungen im Seitenvergleich zwischen bestrahlten und unbestrahlten Hautarealen vorgenommen. Er stellte - ähnlich wie Nemenow - fest, daß die Hauttemperatur bereits am ersten Tag nach Bestrahlung mit 200 R OD durchschnittlich um $0,3 - 0,4^{\circ}\text{C}$ anstieg und bei sensiblen Personen sogar Temperaturwerte bis $0,8^{\circ}\text{C}$ erreicht wurden. Die Hauterwärmung durchlief mit der Haupterythemwelle ihr Maximum. Die erstellten Temperaturkurven korrelierten weitgehend mit den Erythemkurven Mieschers (41) und anderer Untersucher. So kam Dahl zu dem Ergebnis, daß die von ihm angegebene Methode wohl eine Graduierung der Erytheme erlaube, die allgemeine Fehlerbreite jedoch aufgrund noch unzureichender technischer Meßmöglichkeiten zu groß sei. Der systematische Meßfehler liegt vor

allen in der nur geringen Ausgangsspannung von Thermoelementen, die je nach Material der beiden Thermodrähte zwischen 5 und 50 mV pro °C beträgt. Daher sind Thermoelemente für hoch auflösende Temperaturmessungen nicht geeignet, da die Meßeffekte sehr klein und die nachgeschalteten Gleichspannungsverstärker nur sehr schwer zu stabilisieren sind. Rauschen und Drift stellen damit unvermeidbare Störfaktoren dar. Die Anwendung eines Thermistors ergibt dagegen im Vergleich zu Thermoelementen eine fast 100-fach größere Meßempfindlichkeit (36).

Folgende Gründe haben uns zur differentiellen Kontaktthermometrie zur Beurteilung der akuten Strahlenreaktion der Haut veranlaßt:

In den beiden möglichen Prinzipien der Temperaturmessung an Oberflächen, nämlich der Infrarot-Thermometrie und Kontakt-Thermometrie, besitzt die Messung der Strahlungswärme die größte Meßgenauigkeit, weil sie den geringsten äußeren Störeinflüssen unterliegt. Sie hat jedoch eine konstante Oberflächenbeschaffenheit zur Voraussetzung und ist damit für eine Verlaufsbeobachtung der reaktiven Hautveränderung nach Bestrahlung nicht geeignet. Während für Durchblutungsmessungen in tiefer gelegenen Gewebsabschnitten von den kontakt-thermometrischen Untersuchungsmethoden nur die lokale Wärmeleitmessung in Betracht kommt, kann für die Temperaturmessung der Haut der natürliche Wärmetransport vom Körperkern zur Körperoberfläche im Fließgleichgewicht ausgenutzt und auf eine künstliche Wärmequelle (Fluvograph nach Hensel (19)) verzichtet werden. Dieser physiologische

Wärmetransport kann als Durchblutungsgröße der Haut herangezogen werden, deren Maß die innere Wärmedurchgangszahl darstellt. Sie entspricht dem Wärmetransport einer Hautstelle, bezogen auf die Einheit des Temperaturgradienten zwischen Körperkern und Haut und wird von den nachfolgenden unterschiedlichen Faktoren beeinflusst:

1. Wärmekonvektion (Durchblutung),
2. Geometrie der auszumessenden Körperstellen,
3. vorheriger Wärmeaustausch durch arterio-venöse Anastomosen,
4. Wärmeproduktion im Gewebe (Entzündung),
5. Isolation der gerichteten intravasalen Wärmekonvektion.

Unter Standardbedingungen treten die Faktoren 3-5 nur unwesentlich in Erscheinung, so daß bei differentieller Messung axialsymmetrischer Körperstellen ein gutes Relativmaß für die lokale Hautdurchblutung angegeben werden kann. Ein weiterer Vorteil einer solchen Differenzmessung liegt darin, daß äußere Störfaktoren, wie z.B. Änderungen in der Außentemperatur und Luftfeuchtigkeit, damit weitgehend eliminiert werden können.

Wir registrierten den unterschiedlichen zeitlichen Temperaturverlauf der bestrahlten und unbestrahlten Haut der vorderen Thoraxquadranten, der die reaktive Durchblutungsänderung der Haut auf die Strahleneinwirkung wiedergibt. Die vorgenannte semiquantitative Untersuchungsmethode vermittelt somit nur ein relatives Durchblutungsmaß. Die absolute Hauttemperatur besitzt dagegen für unsere Fragestellung keinen Informationswert.

Unter Berücksichtigung des aus der Abbildung 6a hervorgehenden Isodosenverlaufs des bestrahlten vorderen Thoraxquadranten wählten wir als symmetrische Meßpunkte den 2. und 4. Interkostalraum in der Medioklavikularlinie, die Axille und die Supraklavikulargrube beider Thoraxhälften.

Wie aus Abbildung 6a hervorgeht, wird bei der von uns angewandten konventionellen Stehfeldbehandlung des Mammakarzinoms (vgl. S. 19) eine relativ homogene Verteilung der Oberflächendosis am vorderen Thoraxquadranten erreicht. Diese zeigt insbesondere bezüglich Isodosenausdehnung und -größe über den regionären Lymphabflußgebieten, nämlich Halsseite, Supraklavikulargrube, Axille und parasternalen Lymphknotensträngen, eine günstige Verteilung.

In grober Näherung läßt sich auch im Infrarot-Thermogramm der Abb. 6b diese Dosisverteilung darstellen. Bei einer Temperaturlösung von 5°C , wobei jeder Farbübergang $1/2^{\circ}\text{C}$ Temperaturdifferenz aufzeigt und gleiche Farben gleiche Temperaturen bedeuten, findet sich entsprechend der maximalen Oberflächendosis eine hyperthermische Zone parasternal etwa in Höhe des 3. Interkostalraums. Die erhöhte Temperaturabstrahlung der Axille und Supraklavikulargrube geben dagegen Stauungswärme bzw. Kerntemperatur über die großen Schulter-Arm-Gefäße wieder.

Das gesamte Radiodermiegebiet läßt sich durch ein solches Isothermenbild in seiner Ausdehnung scharf markieren und damit auch kontrollieren. Voraussetzung für eine solche Messung akuter strahlenreaktiver Veränderungen der Haut ist jedoch eine noch weitgehende Intaktheit der Hautoberfläche sowie das Fehlen jeglicher äußerlichen Anwendung von Medikamenten.



Abb. 6a

Isodosenverlauf über dem vorderen rechten Thoraxquadranten bei Ausstrahlung der Haut über zwei große tangentielle Thoraxfelder unter Ein- schluß der Axille, er- gänzt durch ein tangen- tiales supraklavikuläres Feld unter Röntgentiefen- therapiebedingungen

(nach K. Rödel und D. Ringleb)

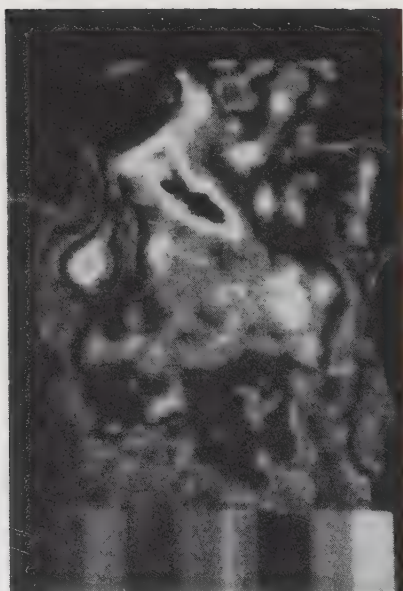


Abb. 6b

Infrarot-Thermogramm* des Radiodermiegebiets nach einer maximalen Strahlenbelastung der Haut von 4000 R OD.

Die am unteren Bildrand aufgezeigten 8 Farb- abstufungen entsprechen im Isothermenbild Tem- peraturunterschieden von je $1/2^{\circ}\text{C}$, wobei die Farbe weiß die höchste relative Oberflächen- temperatur wiedergibt.

* Thermovisionsgerät der Firma AGA, Schweden

E. Ergebnisse des Hauptversuches

1. Gerinnungsanalysen vor, während
und nach der Strahlenbehandlung

Systematische Gerinnungsanalysen aus dem Venenblut unter Berücksichtigung von Thrombozytenzahl, Thrombelastogramm, partieller Thromboplastinzeit, Thrombinzeit und Fibrinogen erbrachten bei über der Hälfte aller untersuchten Patientinnen eine Stimulation des Gerinnungssystems, insbesondere in den fortgeschrittenen Tumorstadien.

Eine Beeinflussung der Blutgerinnung bei der Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms unter Orthovoltbedingungen konnte statistisch nicht gesichert werden, was auf die Unempfindlichkeit der verwendeten Parameter zurückzuführen sein mag. Die gemittelten Gerinnungsdaten während einer 7-Wochen langen Verlaufsbeobachtung sind in Tabelle 1 zusammengestellt:

Tab. 1 Gerinnungsfaktoren während einer konventionellen
Röntgenbestrahlung des Mammarkarzinoms (Mittelwerte)

ohne Marcumar
mit Marcumar

	Normal- werte	Woche nach Bestrahlungsbeginn						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Thrombozytenzahl $\times 10^3$	184 $\pm 46,5$	246	213	214	202	183	230	188
		236	197	229	249	158	190	170
$\pi \%$	210 ± 33	181	186	203	194	141	201	164
		199	230	234	220	253	209	271, ³²
$k \%$	162 ± 39	161	183	157	212	175	216	149
		202	203	222	207	154	133	156
$m_e \%$	121 ± 16	146	100	132	120	91	125	123
		119	115	110	115	111	153	123
P T T	43 $\pm$ 7	39	32	34	46	34	44	46
		45	53	53	48	47	49	51
Thrombinzeit	15 $\pm$ 5	16	14	13	15	17	14	16
		15	16	17	16	14	15	15
Fibrinogen	278 $\pm$ 80	322	242	505	317	352	360	309
		423	359	370	344	347	346	346

2. Klinische Verlaufsbeobachtung

Die Erfassung der klinischen Daten durch einen standardisierten Fragebogen (siehe Abb. 3 u. 4) erbrachte folgende Ergebnisse:

90 % aller Patientinnen, die keine Antikoagulantientherapie erhalten hatten, gaben bereits in der 2. Bestrahlungswoche ausgeprägte subjektive Beschwerden an. In Übereinstimmung mit den Erfahrungsberichten über das allgemeine Strahlensyndrom (27, 52) wurden als führende Symptome Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Appetitlosigkeit und ein allgemeines Krankheitsgefühl angegeben. Demgegenüber traten solche allgemeinen Krankheitserscheinungen nur bei 30 % der mit Marcumar behandelten Patientinnen auf. Im Kontrollkollektiv wurde 7-mal häufiger ein starkes Erythem als in der Antikoagulantien-gruppe gefunden (90 % / 13 %). Während jede zweite Patientin der Kontrollgruppe eine Radiodermatitis exsudativa entwickelte, war diese Komplikation nur in 13 % der mit Marcumar behandelten Patientinnen festzustellen.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenstellung der allgemeinen und lokalen Unverträglichkeitserscheinungen während der Bestrahlung und deren Beeinflussung durch eine protektive Antikoagulantientherapie.

Tab. 2

Zusammenfassung der während und nach der konventionellen Bestrahlung von Mammakarzinom-Patientinnen beobachteten Hautreaktionen und ihre Beeinflussung durch Antikoagulantien

		Anzahl	Erhöhtes Gerinnungspotential	Ausgeprägte subjektive Beschwerden	Erythem		Radiodermatitis	
					gering-mittel	stark	sicca	exsudativa
Ohne Antikoagulantien	Stad. I	11	4	9	2	9	7	4
	Stad. II-III	9	6	9	0	9	3	6
	55,7 J. Summe (rel.)	20	10 (50%)	18 (90%)	2 (10%)	18 (90%)	10 (50%)	10 (50%)
Mit Antikoagulantien	Stad. I	7	3	3	7	0	6	0
	Stad. II-III	9	7	3	7	2	2	2 ⁺
	55,9 J. Summe (rel.)	16	10 (62,5%)	6 (37,5%)	14 (87,5%)	2 (12,5%)	8 (50%)	2 (12,5%)

⁺ Quikwert außerhalb des therapeutischen Bereiches

5. Temperaturgang der Haut unter der Strahlentherapie

Kontaktthermometrische Differenzenmessungen an symmetrischen Hautstellen der beiden vorderen Thoraxquadranten ließen während und nach der üblichen fraktionierten Strahlentherapie des Mammakarzinoms einen charakteristischen Temperaturgang erkennen (Einzelkurven siehe Anhang).

In Abbildung 7 ist der Temperaturverlauf der oberflächlichen Hautschichten unter konventioneller Strahlentherapie an Hand eines ausgewählten Beispiels wiedergegeben.

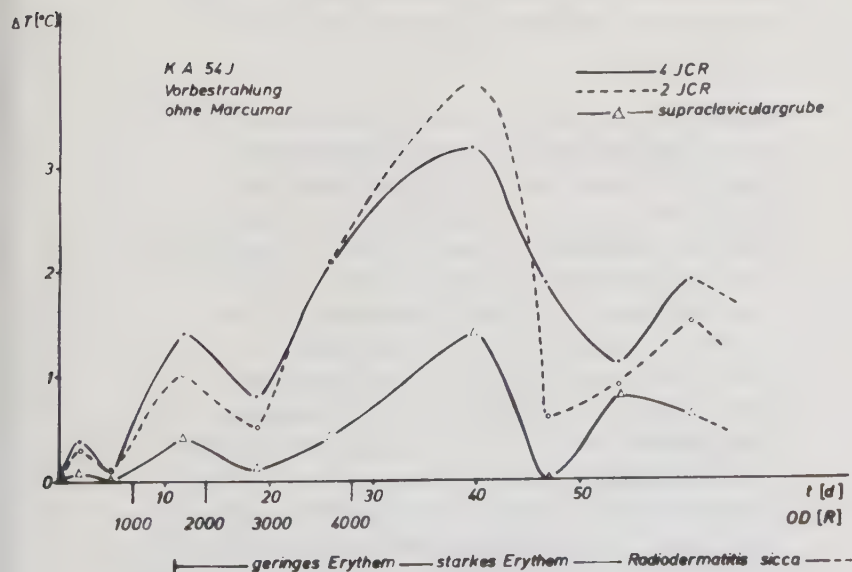


Abb. 7 Temperaturverlauf eines vorderen Thoraxquadranten während und nach der tangentialen Ausstrahlung unter konventionellen Röntgentiefentherapiebedingungen. Auf

der Ordinate ist die relative Hauttemperaturerhöhung, die im Symmetrievergleich mit der gesunden Seite ermittelt wurde, in $^{\circ}\text{C}$ aufgetragen. Die Abszisse gibt die Beobachtungsdauer in Tagen und die eingestrahlte Oberflächendosis in k wieder.

Vor Bestrahlungsbeginn weisen die axialsymmetrischen Hautstellen der beiden vorderen Thoraxquadranten eine Temperaturdifferenz innerhalb der methodischen Fehlerbreite auf. Bereits am 2. Tag nach Beginn der Bestrahlung erfolgte eine Temperaturerhöhung der bestrahlten Seite auf $0,5^{\circ}\text{C}$ im Seitenvergleich, die sich am 5. und 6. Tag nahezu völlig zurückbildete. Um den 12. Tag durchläuft die Temperaturdifferenz ein erneutes Maximum von $1,5^{\circ}\text{C}$. Die 3. und stärkste Temperaturabweichung von $3,7^{\circ}\text{C}$ wird etwa am 40. Tag beobachtet, der um den 60. Tag eine erneute, jedoch weniger stark ausgeprägte hyperthermische Phase folgt.

Dieser Temperaturverlauf im Seitenvergleich zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten symmetrischen Hautstellen zeigt eine gute Übereinstimmung mit den von Miescher (41) und anderen Autoren beschriebenen Erythemabläufen. Dieser phasenhafte Temperaturverlauf läßt sich am deutlichsten im 2. und 4. Interkostalraum in der Medioklavikularlinie nachweisen. Vergleichende Oberflächenmessungen im Bereich beider Axillae und Supraklavikulargruben ergeben dagegen keine signifikanten Temperaturunterschiede, was wir auf die Nachbarschaft großer Gefäße zurückführen möchten, die mit ihrer Konvektionswärme der Körperkerntemperatur sehr nahekommen. Deshalb wurden für die weitere Beurteilung ausschließlich die Meßergebnisse, die im 2. und 4. ICR

gewonnen wurden, berücksichtigt.

Tab. 3 Zusammenfassung und Gegenüberstellung
der in vösch entlichen Abständen im
2. und 3. ICR ausgemessenen mittleren
Temperaturerhöhungen in °C beider Ver-
gleichsgruppen

Tab. 3

ohne Marcumar

2. ICR

1.-7.Tag		8.-14.Tag		15.-21.Tag		22.-28.Tag		29.-35.Tag		36.-42.Tag		43.-49.Tag		50.-56.Tag		57.-63.Tag	
T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]
1	0,25	1,0	0,5	2,1	3,2	3,9	0,6	0,9	1,5								
2	0,5	0,4	1,4	0,9	3,0	1,2	1,4	1,3	-								
3	0,8	0,7	3,3	-	-	2,9	1,9	-	-								
4	0	0	0,1	-	0,7	1,5	1,6	0,8	-								
5	1,0	0,6	1,8	0,8	1,1	2,0	1,4	0,9	-								
6	0,4	1,2	0,9	1,1	1,3	1,5	0,3	1,5	-								
7	1,3	1,1	1,1	1,4	1,6	-	3,2	3,3	-								
8	0,2	0,5	0,4	1,3	0,3	1,9	0,9	0	-								
9	0,8	1,5	2,0	-	1,6	2,4	2,0	0,7	0,8								
10	1,4	-	1,6	1,7	1,0	3,0	2,3	1,7	-								
11	0,2	0,4	0,3	0,3	0,8	-	1,3	-	-								
12	-	-	-	1,8	0,6	0,5	1,3	1,2	2,0								
13	0,8	1,5	2,0	2,4	2,4	2,1	1,2	1,5	-								
14	-	-	0,1	0,9	0	1,1	0,5	0,7	-								
15	0,8	0,9	1,0	-	1,3	0,7	1,6	1,5	0,9								
16	0,2	0,2	2,0	2,8	4,8	2,6	1,8	1,8	-								
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
18	-	-	-	-	-	3,0	2,7	0,9	1,2								
19	0,2	0,5	0,8	1,2	1,3	1,7	1,6	0,9	-								
20	0,3	0,9	1,4	1,1	1,6	0,9	-	-	1,2								
T [°C]	0,58	0,76	1,19	1,33	1,56	1,94	1,5	1,25	1,04								

1.-7. Tag 8.-14. Tag 15.-21. Tag 22.-28. Tag 29.-35. Tag 36.-42. Tag 43.-49. Tag 50.-56. Tag 57.-63. Tag

	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]
1	0,2	0,5	0,6	0,6	1,0	1,4	-	-	-
2	0,2	0,1	1,5	1,2	1,7	3,2	-	-	-
3	2,0	1,6	1,8	0,4	-	-	-	-	-
4	-	-	1,4	0,8	0,4	2,1	2,0	0,8	0,8
5	-	-	-	0,1	1,1	0,6	0,8	0,4	-
6	1,0	1,0	1,1	0,9	0,2	0	0,2	0,9	-
7	0,7	1,4	1,0	0,7	2,5	2,2	0,3	0,5	0,3
8	0,5	0,7	1,1	1,0	1,8	1,1	2,7	1,0	0,6
9	1,0	0,3	0,1	1,0	1,2	1,9	1,6	0	-
10	0,2	0,1	0	0,8	1,6	1,5	0	0,2	-
11	0,1	0,1	0,6	0,6	0,7	0,5	-	-	0,4
12	1,3	1,2	1,5	0,8	2,0	3,8	3,1	3,1	0,9
13	0,3	0,6	0,4	0,5	0,5	0,4	1,4	2,4	0,8
14	0,7	0,4	1,0	0,5	0,7	0,7	-	-	-
15	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-	-
T	0,64	0,62	0,93	0,70	1,19	1,5	1,35	1,2	0,64

T [°C]

1.-7.Tag 8.-14.Tag 15.-21.Tag 22.-28.Tag 29.-35.Tag 36.-42.Tag 43.-49.Tag 50.-56.Tag 57.-63.Tag

	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]
1	0,2	1,4	0,9	2,6	3,4	3,2	1,9	1,1	1,9
2	0,9	0,5	1,5	1,0	2,8	2,8	1,6	1,1	-
3	0,8	0,4	3,0	-	2,1	2,1	1,5	-	-
4	0,4	0,2	0,2	-	1,2	2,2	1,1	1,0	-
5	1,7	1,5	1,9	1,0	1,4	1,5	1,9	1,5	-
6	0,7	1,2	1,3	1,8	1,5	1,3	0,9	1,9	-
7	1,6	1,6	-	1,7	1,4	-	1,9	3,3	-
8	2,1	2,3	2,7	2,4	0,8	3,6	2,2	0,3	-
9	0,8	0,6	0,5	-	0,8	3,0	1,2	0,7	0,4
10	1,3	-	1,8	1,6	1,0	3,5	2,0	1,0	-
11	0,4	1,1	0,6	0,4	1,5	-	1,4	-	-
12	-	-	-	1,7	1,7	1,2	1,2	1,5	1,3
13	0,3	0,2	1,3	2,7	1,9	2,9	2,0	-	-
14	-	-	0,1	0,5	0,4	1,1	0,9	1,5	1,5
15	0,8	0,5	0,5	-	0,4	0,9	0,4	0,4	0,4
16	1,0	1,0	1,0	2,3	4,5	1,1	2,2	2,0	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	2,8	2,0	2,6	1,7
19	1,8	1,0	0,9	1,5	1,4	1,4	2,1	2,3	-
20	0	1,7	0,7	0,5	1,1	0,6	-	-	0,1
T	0,93	1,01	1,18	1,55	1,6	2,01	1,58	1,48	1,0

1.-7.Tag 8.-14.Tag 15.-21.Tag 22.-28.Tag 29.-35.Tag 36.-42.Tag 43.-49.Tag 50.-56.Tag 57.-63.Tag

	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]	T [°C]
1,	0,6	0,9	0,5	1,6	1,6	-	-	-
2	0,3	0,3	1,2	2,2	3,1	-	-	-
3	2,1	1,8	1,6	-	-	-	-	-
4	-	-	1,5	1,0	2,8	-	-	1,1
5	-	-	-	0,5	1,8	0,5	2,5	-
6	1,4	1,1	1,9	0,3	0,7	1,1	0,5	-
7	1,0	1,5	2,1	3,2	3,3	1,3	1,7	1,3
8	0,6	1,4	1,2	2,2	1,8	1,9	1,0	0
9	1,5	0,4	0,2	1,6	2,1	2,0	0,8	-
10	0,1	0,5	0	1,1	1,4	1,2	0	-
11	0,5	0,4	1,2	1,1	0,6	-	-	0,8
12	1,2	1,0	1,4	1,6	3,7	3,8	3,1	0,9
13	0,7	0,4	0	0,7	0,3	0,4	0,2	0,4
14	0,8	0,3	0,4	-	0,5	-	-	-
15	0	0,3	-	-	-	-	-	-
T	0,83	0,79	1,0	1,42	1,83	1,55	1,1	0,75

Bei graphischer Darstellung der in Tabelle 3 angegebenen wöchentlich gemittelten Temperaturerhöhungen ($\bar{T}$) ergeben sich folgende in Abbildung 8 aufgezeichnete Temperaturverläufe.

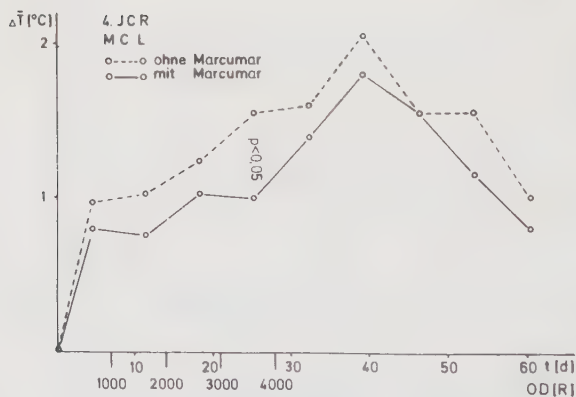
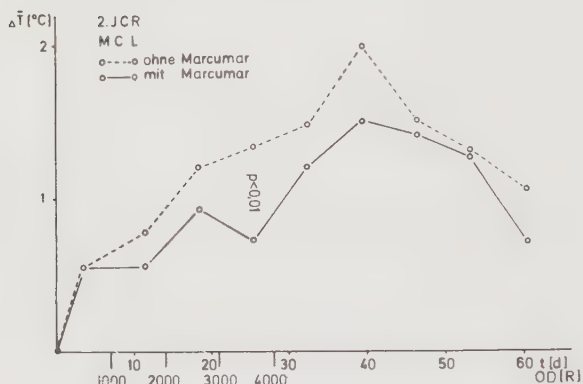


Abb. 8 Temperaturgang der Haut unter Antikoagulationseinwirkung ($N = 16$) in Gegenüberstellung zu dem Kontrollkollektiv ($N = 20$) während der Strahlenbehandlung

Die protektive Gerinnungshemmung mit Marcumar hat eine Abschwächung der Hauttemperaturdifferenz zwischen bestrahltem und nicht bestrahltem Hemithorax zur Folge, d.h. die lokale Hautüberwärmung im 2. und 4. ICR des Bestrahlungsfeldes läßt sich durch eine Antikoagulantientherapie abschwächen. Bei Vergleich beider Gruppen wird im 2. ICR in der 4. Woche die Signifikanzgrenze mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,01$ deutlich überschritten.

Diese Antikoagulantienwirkung konnte desgleichen bei einer 36-jährigen Patientin mit einem beidseitigen Mammatumor beobachtet werden. Nach Ablatio beider Mammae erfolgte eine typische Nachbestrahlung zunächst der linken Seite. Im Anschluß daran wurde eine Bestrahlung der kontralateralen Thoraxseite unter gleichen Bedingungen vorgenommen, nachdem eine ausreichende Gerinnungshemmung mit Marcumar eingeleitet worden war. In der nachfolgenden Abbildung ist die Beeinflussung des Temperaturgangs der oberflächlichen Hautschichten im 2. Interkostalraum durch eine protektive Antikoagulantienwirkung wiedergegeben. Die Temperaturmessungen erfolgten gegen einen thermischen Indifferenzpunkt oberhalb des Nabels in der Linea alba.

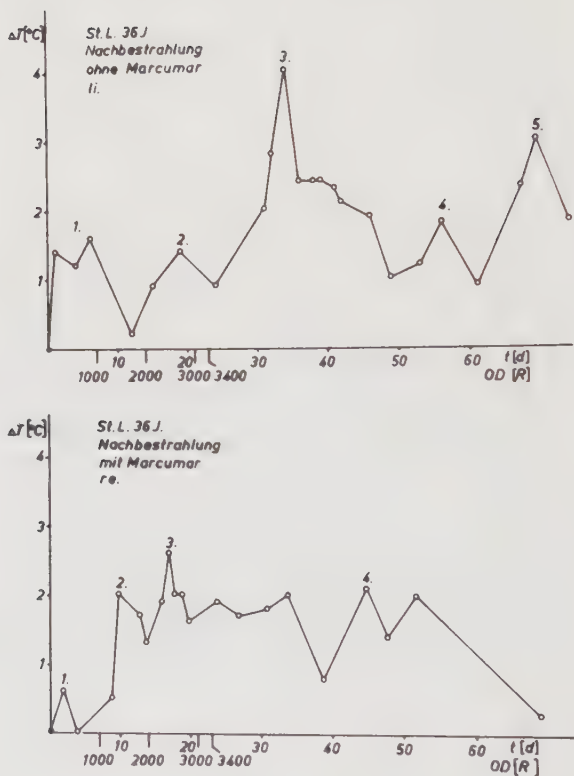


Abb. 9 Beeinflussung des Temperaturgangs der Haut im 2. ICR bei der Ausstrahlung der vorderen Thoraxquadranten durch eine Antikoagulantientherapie

Während unter der ersten Bestrahlungsserie (Abb. 9a) bereits am 7. Tag das erste relative Temperaturmaximum erreicht wurde, waren etwa am 20. Tag und 35. Tag nach Bestrahlungsbeginn weitere maximale Temperaturabweichungen zu erkennen. Diese Temperaturmaxima waren bei der prophylaktischen Ausstrahlung des kontralateralen Thoraxquadranten unter Antikoagulantienwirkung (Abb. 9b) bereits am 2., 10. und 18. Tag zu beobachten. Die einzelnen Gipfelhöhen unter Antikoagulantientherapie sind deutlich vermindert.

Eine protektive Gerinnungshemmung mit Marcumar bewirkte somit auch in diesem Fall eine zeitliche Vorverlegung des mehrphasischen Temperaturverlaufs (Stauchung in der Zeitachse) und eine Reduktion der Amplitudenhöhe. Klinisch bestätigte sich dieser unterschiedliche Temperaturgang durch ein Ausbleiben der exsudativen Röntgendermatitis, wie sie vorher auf der Gegenseite beobachtet worden war.

F. Diskussion

Aus der Beobachtung, daß malignomkranke thrombo-embolische Komplikationen als ein häufiges Symptom bieten, ergibt sich die Konsequenz, solche Gerinnungsstörungen sowohl in die diagnostischen als auch strahlentherapeutischen Überlegungen einzubeziehen.

In der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, daß bei über der Hälfte aller Mammakarzinompatientinnen eine Stimulation des Gerinnungssystems erwartet werden kann. Ist allein schon im Hinblick auf eine Thrombosenprophylaxe eine Untersuchung des Gerinnungssystems bedeutsam, so ergeben sich dabei zusätzliche diagnostische Hinweise bezüglich eines weiteren Tumorstadiums nach operativem und/oder strahlentherapeutischem Vorgehen. Die erhöhte Gerinnungstendenz verteilte sich zwar vorwiegend auf die höheren Tumorstadien, doch konnte aufgrund der nur geringen Fallzahl deren diagnostischer Wert nicht sicher beurteilt werden.

Durch Einsatz nuklearmedizinischer und thermometrischer Untersuchungsmethoden konnte eine signifikante Durchblutungsförderung der Kreislauf-peripherie bei gerinnungshemmender Therapie nachgewiesen werden. Da eine solche Mehrdurchblutung allein über eine Änderung des Gefäßinhaltes erfolgt und sich demzufolge auf sämtliche Organe erstreckt, insbesondere auch auf Tumor und Tumorbett, so bietet sich hieraus die Möglichkeit, sowohl die Radiosensibilität zu steigern und die therapeutische

Schwelle für Pharmaka, insbesondere für Radiomimetika zu senken. Eine verbesserte Hauttoleranz durch eine von uns nachgewiesene Durchblutungssteigerung der bestrahlten Haut steht nur scheinbar im Widerspruch zu Untersuchungsergebnissen, die eine verbesserte lokale Strahlenverträglichkeit bei kurzzeitiger Ischämie (lokale Kompression und Unterkühlung) erbrachten. Während eine auf die Bestrahlungsdauer befristete Ischämie über eine erniedrigte Sauerstoffspannung auf eine lokale Herabsetzung der Radiosensibilität abzielt, konnten wir durch eine anhaltende funktionelle Steigerung der nutritiven Durchblutung bzw. über einen Gefäßschutz die regenerativen und reparativen Zellleistungen verbessern. Hieraus resultiert eine gesteigerte Clearance der unter der Strahlentherapie anfallenden toxisch wirksamen Metabolite im Bestrahlungsgebiet.

Der phasenhafte Rhythmenverlauf und dessen Beeinflussung durch eine Hemmung der Blutgerinnung könnten unter anderem als eine Wechselbeziehung von lokaler Gerinnung und Fibrinolyse angesehen werden. Der strahlenbedingte intravasale Gerinnungsvorgang hat eine reaktive Fibrinolyse zur Folge, so daß sich durch Lyse der intravasalen Fibrinablagerungen die Mikrozirkulationsstörung wieder behebt. Diese erneute Eröffnung der Endstrombahn führt zu einer reaktiven Hyperämie, deren Ausmaß durch den Grad der Gewebsschädigung bedingt ist. Unter einer Blockierung der Blutgerinnung ist die unter der Strahlenbehandlung zu erwartende Störung der Mikrozirkulation geringer ausgeprägt, weil die zusätzliche Schädigungsmöglichkeit durch intravasale Gerinnungsprozesse weitgehend fehlt. Nach Abklingen der humoralen

Störung kann es früher zu einer reaktiven Hyperämie kommen, und das Ausmaß der Hyperämie wäre dann geringer zu erwarten, da die vorangegangene Gewebsschädigung weniger stark ausgeprägt war.

Dementsprechend erwies sich bei unseren Kontrolluntersuchungen eine protektive Gerinnungshemmung mit Marcumar unter der Strahlentherapie als eine hochwirksame Basismaßnahme zur Verringerung der Strahlenreaktion der Haut.

Geht man von neueren experimentellen und klinischen Studien aus, nach denen die Absiedlung von Metastasen durch Fibrindepositionen begünstigt (1, 7, 44), wenn nicht sogar davon abhängig gemacht wird, so ergeben sich weitere Aspekte für eine Antikoagulantienanwendung bei Tumorkranken.

Für die klinische Anwendung kommen wir damit zu folgender Schlußfolgerung:

1. Der Primärbefund zur Therapieplanung bei Mammakarzinomkranken sollte eine Gerinnungsanalyse beinhalten.
2. Bei Stimulation des Gerinnungssystems sollte in jedem Fall eine Antikoagulantientherapie unter strenger Berücksichtigung der Kontraindikationen durchgeführt werden.

3. Bei Fehlen einer solchen Gerinnungsstörung sollte zumindest auch dann eine Antikoagulantientherapie erwogen werden, wenn Haut- und eventuell auch intrathorakale Strahlenkomplikationen, insbesondere bei wiederholtem strahlentherapeutischem Vorgehen, die Applikation einer erwünschten kurativen Dosis verbieten sollten.

6. Zusammenfassung

Die lymphadenotisch-cutane Manifestation des Mammarkarzinoms macht eine Strahlenbelastung der Haut eines vorderen Thoraxquadranten bis zu einer therapeutischen Dosis von minimal 4000 R OD notwendig. Vielfach muß aus organisatorischen Gründen an der konventionellen Strahlentherapie des Mammarkarzinoms noch festgehalten werden.

Auch bei der Megavolttherapie einer bereits unter Orthovoltbedingungen vorbelasteten Haut im Sinne einer Rezidivbehandlung wie auch bei der Therapie mit schnellen Elektronen treten häufig unvermeidbar intrathorakale und Hautkomplikationen auf. Somit hat die Strahlenreaktion der Haut bis heute an Problematik nichts verloren.

Sämtliche bisher therapeutisch erprobten Maßnahmen mit allgemeinem oder lokalem Angriffspunkt und den unterschiedlichsten Wirkprinzipien (Antipnlogistika, Vitamine, Vasodilatoren) zur günstigen Beeinflussung der Strahlenreaktion der Haut haben nicht den erwarteten Erfolg gebracht. So beschränkt man sich an den meisten Kliniken vorwiegend auf die Vermeidung jeglicher chemischer, thermischer, mechanischer und aktinischer Reizeinwirkungen und versucht, durch indifferente Puderanlagen über eine Oberflächenvergrößerung die Wärmeabgabe der bestrahlten Haut zu verbessern.

Im Hinblick auf die Freisetzung gefäßweiternder Metabolite (sog. R-Substanzen) unter der Bestrahlung erscheint der Einsatz von Vasodilatoren nicht sinnvoll. Vielmehr muß von ihnen infolge einer Änderung der Blutverteilung zuungunsten des strahlengeschädigten Gefäßapparates eine nachteilige Wirkung erwartet werden.

Neben einer Änderung des zentralen Kreislaufs bietet damit allein der Gefäßinhalt einen therapeutischen Angriffspunkt zur Durchblutungsförderung der bestrahlten Haut. Dies gilt um so mehr, da Mamma-Karzinomkranke häufig eine Stimulation des Gerinnungssystems erkennen lassen.

Um Nachweis einer solchen Wechselbeziehung zwischen Gerinnungs- und Mikro-zirkulationsgröße wurde eine besondere Versuchsanordnung getroffen. Als Strömungsmodell diente die Perfusion der Gefäßperipherie mit einer radioaktiv markierten partikulären Testsubstanz. Bei protektiver Gerinnungshemmung mit Heparin und Marcumar ließ sich dabei - ähnlich wie bei Vasodilatoren - ein erhöhter Partikeldurchsatz der Gefäßperipherie erreichen.

Die Beurteilung der Allgemein- und Hautreaktion während und nach Strahleneinwirkung bei 36 Patientinnen, von denen 16 eine vorsorgliche Gerinnungshemmung mit Marcumar erhalten hatten, erfolgte nach folgenden Kriterien:

1. Erfassung anamnestischer und klinischer Daten durch einen standardisierten Fragebogen.
2. Verlaufsbeobachtung der auftretenden Strahlenreaktion nach allgemein üblichen dermatologischen Gesichtspunkten (Rötungsgrade, trockene und feuchte Reaktionsformen).

3. Den bisher meist verwendeten Erythemmessungen mit zum Teil großen systematischen Fehlern wird eine semiquantitative thermische Oberflächenmessung der bestrahlten Haut gegenübergestellt. Damit gelingt es, eine bereits früh einsetzende pathologische Blutverteilung in bestrahlten Hautarealen nachzuweisen.

Bei systematischer Anwendung dieser vorgenannten anamnestischen, klinischen und labortechnischen Untersuchungen wurden folgende Ergebnisse gesichert:

1. Allgemeine Krankheitserscheinungen im Sinne des sogenannten allgemeinen Strahlensyndroms mit den führenden Symptomen Übelkeit, Appetitlosigkeit und unbestimmtem Krankheitsgefühl wurden unter prophylaktischer Antikoagulantientherapie mit Marcumar signifikant weniger häufig angegeben.
2. Unter der Gerinnungshemmung wurde klinisch eine verminderte Hautreaktion beobachtet, insbesondere ließ sich eine exsudative Reaktionsform weitgehend vermeiden.
3. Die relative Durchblutungsmessung der bestrahlten Haut erbrachte eine gute Übereinstimmung des dabei ermittelten Temperaturgangs mit den von Miescher (41) und anderen Autoren beschriebenen mehrphasischen Erythemabläufen.

4. Es lassen sich drei hyperthermische Phasen abgrenzen, wobei die gemittelten Temperaturmaxima meist in der 1., am Ende der 2. und in der 5. Woche durchlaufen werden. Die größte Temperaturabweichung von durchschnittlich 2°C entspricht der 3. hyperthermischen Phase, der jedoch häufig noch weitere Temperaturschwankungen nachfolgen.
5. Eine ausreichende Gerinnungshemmung führte im Doppelversuch bei einer Patientin mit beidseitigem Mammakarzinom zu einer zeitlichen Vorverlegung (Stauchung in der Zeitachse) des gesamten Temperaturablaufs und zu einer Reduktion der Amplitudenhöhe.
6. Die Differenzenmessung der Hauttemperatur zwischen dem bestrahlten und nicht bestrahlten vorderen Thoraxquadranten bei Antikoagulantientherapie im Vergleich zum Kontrollkollektiv erbrachte eine hochsignifikante Temperaturabweichung in der 4. Bestrahlungswoche.
7. Systematische Gerinnungsanalysen vor, während und nach der Strahlenbehandlung ließen bei über der Hälfte der Mammakarzinomkranken eine erhöhte Gerinnungstendenz des Blutes erkennen, die vorwiegend in den höheren Tumorstadien aufzufinden war.

H. Schrifttum

1. Agostino, D. und E.E. Clifton:
Decrease of metastases of carcinosarcoma
Walker 256 with irradiation and heparin
or fibrinolytic agents
Radiology 79 (1962), 848
2. Anzilotti, A.:
Clinica del male da raggi
Radiologie med. 25 (1938), 641
3. Barth, G. und W. Kern:
Behandlung unvermeidlicher Komplikationen
als Folge der Röntgentherapie
Radiologie 2 (1962), 290
4. Bode, H.G.:
Über spektralphotometrische Untersuchungen
an menschlicher Haut unter besonderer
Berücksichtigung der Erythem- und Pig-
mentiermessung
Strahlentherapie 51 (1934), 81
5. Bode, H.G., W. Paul und H. Theismann:
Vergleichende Untersuchungen über die
Hautreaktionen nach Verabfolgung von
schnellen Elektronen und Röntgenstrahlen
Strahlentherapie 81 (1950), 193
6. Chaoul, H., F. Wachsmann und H. Rosenberger:
Über den Einfluß der Protrahierung in der
Strahlentherapie
Strahlentherapie 76 (1947), 224
7. Clifton, E.E. und D. Agostino:
Irradiation and anticoagulant therapy
to prevent pulmonary metastases of the
V 2 carcinoma in rabbits
Radiology 80 (1963), 236
8. Cottier, H:
Histopathologie der Wirkung ionisierender
Strahlen auf höhere Organismen
Handbuch der Med. Radiologie, Bd. II/2,
(1966), 136

9. Dahl, B.:
Hauttemperaturmessungen in der
Strahlentherapie
Strahlentherapie 55 (1936), 355
10. David, O. und G. Gabriel:
Die Kapillarmikroskopie des
Röntgenerythems
Strahlentherapie 16 (1924), 372
11. Dihlmann, W., G. Liebaldt und W. Undeutsch:
Die Kapillaraussprossung als Reparations-
prinzip bei örtlichen Strahlenschäden
Strahlentherapie 114 (1961), 552
12. Dietel, F.G. und V. Probst:
Zur Entstehungsweise und Behandlung des
Strahlenkaters
Strahlentherapie 52 (1935), 270
13. Dustin, A.P., R. Piton et P. Roomans:
Étude comparative des alterations
histologiques et des variations du
p_H sanguin après irradiation
C.r. Soc. Biol. Paris 107 (1931), 1562
14. Eichhorn, H.J. und S. Matschke:
Untersuchungen über die Dosisvertei-
lung bei der Siebbestrahlung am
Phantom und Patienten
Strahlentherapie 99 (1956), 536
15. Eichhorn, H.J. und S. Matschke:
Untersuchungen über die Dosisvertei-
lung bei der Siebbestrahlung im
Hinblick auf die Entstehung des Be-
strahlungssyndroms und die Hauttoleranz
in der Röntgentiefentherapie,
II. Mitteilung
Strahlentherapie 109 (1959), 305
16. Ellinger, F.:
Die Histamin-Hypothese der biologischen
Strahlenwirkung
Schweiz. med. Wschr. 1951, 55, Sonderband 20
der Strahlentherapie, Berlin-Wien,
Urban und Schwarzenberg 1935

17. Flaskamp, W.:
Das Kapillarbild der Hautveränderungen
in: Über Röntgenshäden und Schäden
durch radioaktive Substanzen
Sonderbände zur Strahlentherapie, Bd. XII,
Berlin 1930, Urban und Schwarzenberg
18. Glocker, R., E.Mayer und O.Jüngling:
Über die biologische Wirkung verschiedener
Röntgenstrahlenqualitäten bei Dosierung
in R-Einheiten
Strahlentherapie 32 (1929), 1
19. Golenhofen, K., H.Hensel und G.Hildebrandt:
Durchblutungsmessung mit Wärmeleitele-
menten
in: Forschung und Klinik,
Thieme Verlag, Stuttgart 1963
20. Groß, R.:
Für und wider die Antikoagulantien -
für und wider die Thrombolyse
Internist, 10, Heft 1 (1969), 1
21. Haas, R., H. Hardt, W. Kern, D. Heene
und J. Drescher:
Gerinnung, Mikrozirkulation und akute
Strahlenreaktion der Haut
51. Tagung der Deutschen Röntgengesell-
schaft München 1970
22. Hardt, H., R.Haas, W.Kern und J.Drescher:
Die Gerinnungshemmung als neues protektives
Prinzip für die Strahlenreaktion der Haut.
Vorläufige Ergebnisse
12. Tagung der Österreichischen Röntgen-
gesellschaft Innsbruck 1970
23. Hellriegel, W.:
Der heutige Stand der Therapie von Haut-
reaktionen nach Strahlenbehandlung
Radiologe 2, 1962, 300
24. Hellriegel, W. und W. Keudel:
Über die Behandlung der Strahlendermatitis
mit azulenhaltiger Salbe
Strahlentherapie 86 (1952), 241
25. Herrmann, J.B. und G.T.Pack:
Variations in sensitiveness of different
skin areas to the erythema dose of
Roentgen Radiation
Amerik. J.Roentgenol. 51 (1944), 504

26. Holthusen, H.:
Strahlenwirkung auf Einzelorgane
in: Haenisch, G.F. und H. Holthusen
Einführung in die Röntgenologie,
5.A., 1951, Thieme Verlag Stuttgart, 344-348
27. Holthusen, H.:
Theoretische Grundlagen der Strahlen-
therapie mit besonderer Berücksichtigung
der Allgemeinwirkung
in: H. Holthusen, Lehrbuch der Strahlen-
therapie, Bd. 1, 803,
Berlin und Wien, Urban und Schwarzenberg 1925
28. Hug, W.:
Der Röntgenkater und seine Bekämpfung mit
Cardiazol-Ephedrin
Strahlentherapie 47 (1933), 708
29. Joyet, G. und K. Kohl:
Die biologische Hautreaktion in der
Tiefentherapie als Funktion der
Feldgröße. - Ein Gesetz der Strahlen-
therapie
Fortschr. Röntgenstr. 82 (1955), 387
30. Jugenburg, A.:
Über die Binwirkung der Röntgenbestrahlung
auf den Stickstoff- und Chlornatriumstoff-
wechsel
Strahlentherapie 25 (1927), 288
31. Kärcher, K.H.:
Die Wirkung exogener und endogener Faktoren
auf die Strahlenreaktion der Haut
I. und II. Mitteilung
Strahlentherapie 114 (1961), 196 u. 376
32. Kärcher, K.H.:
Neue Gesichtspunkte zur Steroidtherapie
der Strahlenreaktion
Strahlentherapie 109 (1959), 58
33. Kärcher, K.H. und H. Kleinert:
Behandlungsgrundlagen der Strahlenreaktion
der Haut
Med. Welt 1963, 315

34. Kepp, R., K. Müller und H. Reich:
Die Bedeutung des Zeitfaktors bei Bestrahlung
der menschlichen Haut mit schnellen Elektronen
Strahlentherapie 84 (1950), 225
35. Kern, W. und H. Graebner:
Zur Therapie des letalen Strahlenschadens
mit Vasodilatoren
in: Strahlenbehandlung und Strahlenbiologie
Sonderbände zur Strahlentherapie, Bd. 61
Dt. Röntgenkongress 1964, Teil B
36. Knauer, H.:
Temperaturmessungen höchster Empfindlich-
keit und ihre Anwendung
in: Sondergebiete der Temperaturbestimmung
in Labor und Betrieb
Haus der Technik, Vortragsveröffentlichungen,
Heft 218,
Nulken-Verlag, Dr.W.Classen, Essen, 5ff (31)
37. Koller, F.:
Klinische Beurteilung der Antikoagulantien
Internist, 10, Heft 1, (1969), 8
38. Kroetz:
Zur Biochemie der Strahlenwirkung. II
Der Einfluß der ultravioletten und
Röntgenstrahlung auf den Wasser-, Salz-
und Eiweißbestand des Serums
Biochem. Z. 151 (1924), 449
39. Larsen, V., B. Morgensen, C.J.Amris und
O. Storm:
Fibrinolytic enzyme in the treatment of
patients with cancer
Danish.Med. Bull. 11 (1964), 137
40. Mammen, E.F.:
Grundlagen der Antikoagulantienbehandlung
Internist, 10, Heft 1 (1969), 2
41. Miescher, G.:
Das Röntgenerythem
Strahlentherapie 16 (1924), 333
42. Miescher, G.:
Die Histologie der akuten Röntgendermatitis
(Röntgenerythem). Mit besonderer Berück-
sichtigung der Teilungsvorgänge
Arch. Derm. Syph., Berlin 148 (1925), 540

43. Miescher, G., J. Plüss und B. Weder:
Die Röntgenteleangiektasie als Spätsymptom
Strahlentherapie 94 (1954), 223
44. Michaels, L.:
Cancer incidence and mortality in patients
having anticoagulant therapy
Lancet 1964, II, 832
45. Nemenow, M.:
Riv. di radiol. e fisica med.
Bologna 6 (1931), 923
46. Neumayr, A. und B. Thurner:
Über den Einfluß lokaler Röntgenbe-
strahlung auf die Permeabilität mensch-
licher Kapillaren
Strahlentherapie 84 (1950), 297
47. Rausch, L., H. van Scherpenberg und
H.-G. Grundner:
Die Rolle von Erholungsvorgängen nach
Einwirkung ionisierender Strahlen
Strahlenschutz in Forschung und Praxis,
Bd. 6, 1965, 57
48. Reisner, A.:
Hauterythem und Röntgenstrahlung
Ergebn. d.med. Strahlenforsch.,
Bd. VI, 1933, 1 ff
49. Reisner, A. und Th.C. Neeff:
Hauttoleranzdosis und Strahlenqualität
Strahlentherapie 34, (1929), 313
50. Ries, H., H. Ludiw und W. Appel:
Antikoagulantien bei der Strahlenbehandlung
weiblicher Genitalkarzinome
Med.Welt 38 (1968), 2042-2047
51. Scherer, E.:
Strahlentherapie. Eine Einführung
Thieme Verlag Stuttgart 1967, 66 ff
52. Schubert, G. und G. Höhne:
Strahlenschädigungen
in: Mohr-Staehlin, Handbuch der inneren
Medizin, 4.A., Bd. 6/II (1954), 195-241

53. Sobermann, R.J., R.P. Keating und R.D. Maxwell:
Effect of acute whole-body X-irradiation
upon water and electrolyte balance
Amerik. J. Physiol. 164 (1951), 450
54. Stutzer, G.:
Dosimetrische Untersuchungen über Erythem
und Pigmentation bei langwelligen Röntgen-
strahlen
Strahlentherapie 114 (1961), 386
55. Tronnier, H.:
Über optische Dichteminima der menschlichen
Haut
Strahlentherapie 93 (1954), 138
56. Tronnier, H., und H. Wagener:
Ein Gerät zur Messung des Rückstrahlvermögens
der Haut
Strahlentherapie 83 (1950), 549
57. Tronnier, H. und H. Wagener:
Über die optische Dichte der menschlichen
Haut
Strahlentherapie 85 (1951), 478
58. Zollinger, H.U.:
Radiohistopathologie
Hdb. d. allg. Path. X/1 (1960)
Springer Verlag Berlin/Göttingen/Heidelberg,
154 ff, 179 ff

Name	Alter	Stadium	Tumor- formel (TMM)	spez. Anam- nesen- dauer (Mon.)	erhöhtes Gerinnungs- potential	Strahlenun- verträglichl.		Erythem		Epitheliolyse feucht trocken fein grob	Super- infek.	sonsti- ge kompl.
						allg.	lok.	schwach	mittel stark			
1 K.K.	51	III	T ₃ Na	1/2	-	+	-	-	+	+	-	+
2 E.S.	60	IV	T ₃ Na	23	-	+	-	-	+	-	-	+
3 L.S.	67	II	T ₄ Hb	3	-	+	-	-	+	-	-	+
4 M.T.	63	II	T ₂ Nc	11	+	+	-	-	+	+	-	-
5 A.C.	68	I	T ₂ Na	2	-	+	+	-	+	+	-	-
6 L.G.	57	I	T ₁ Na	9	+	+	-	-	+	-	+	-
7 A.S.	55	II	T ₂ Nb	12	+	+	-	-	+	+	+	-
8 M.F.	61	I	T ₁ Na	1	-	+	+	-	+	-	+	-
9 M.A.	44	III	T ₃ Nc	39	+	+	-	-	+	+	+	-
10 B.K.	63	I	T ₁ Na	2	-	+	-	-	+	-	-	-
11 W.P.	40	I	T ₁ Na	3	-	+	-	-	+	-	-	-
12 E.W.	43	I	T ₁ Na	10	-	+	+	-	+	+	+	-
13 P.R.	61	I	T ₁ Na	1	-	+	+	-	+	+	+	-
14 M.J.	67	I	T ₁ Na	6	-	+	+	-	+	+	+	-
15 I.E.	42	II	T ₂ N1	1	+	+	-	-	+	-	+	-
16 J.T.	62	I	T ₂ Na	5	+	+	-	-	+	-	+	-
17 L.U.	49	I	T ₁ Na	2	+	+	-	-	+	+	+	-
18 H.S.	56	IV	T ₁ NaM	2	+	+	-	-	+	-	+	+
19 M.A.	57	II	T ₁ Na	2	+	+	-	-	+	+	+	-
20 M.K.	47	I	T ₁ Na	11/2	+	+	-	-	+	+	-	+

Tab. 4 Anästhetische und klinisch-chemische Untersuchungsergebnisse
bei konventioneller postoperativer Strahlenbehandlung des
Mammakarzinoms

Name	Alter	Stadium	Tumor- formel (TNM)	spez. Anam- nesen- dauer (Mon.)	erhöhtes Gerinnungs- potential	Strahlenun- verträglichk.	allg. lok.	erythem	Epitheliolyse	Super-son-
I A.E.	66	II	T ₁ Nb	3	+	+	+	-	-	+
II G.D.	58	II	T ₁ Nc	1	+	-	-	+	+	-
III G.A.	48	IV	T ₁ Nc	3	+	-	+	-	-	-
IV H.W.	48	I	T ₁ Na	3	-	-	-	+	-	-
V G.S.	54		T ₁ Na	1/2	+	-	-	+	-	-
VI A.K.	56	I	T ₁ Nb	1/2	+	-	-	+	-	-
VII B.W.	55	II	T ₁ Na	12	+	-	-	+	+	-
VIII H.W.	75	I	T ₁ Na	11/2	+	-	-	-	-	+
IX E.P.	76	I	T ₁ Na	8	-	+	+	-	-	-
X L.K.	56	I	T ₁ Na	1	-	+	+	-	+	-
XI E.S.	66	I	T ₂ Na	12	+	+	+	-	-	+
XII T.H.	46	I	T ₁ Na	1	-	-	-	+	-	-
XIII H.H.	46	IV	T ₁ NcM	24	-	+	+	-	+	-
XIV H.K.	60	II	T ₁ Nb	11/2	-	+	+	-	-	-
XV A.K.	53	III	T ₁ Nb	6	+	-	+	-	-	-
XVI L.S.	36	II	T ₁ Nb	5	+	-	+	-	+	-

Tab. 5 Anamnestische und klinisch-chemische Untersuchungsergebnisse bei konventioneller postoperativer Strahlenbehandlung des Mammarkarzinoms unter zusätzlicher Antikoagulantientherapie

Zeichenerklärung

Arabische Numerierung:

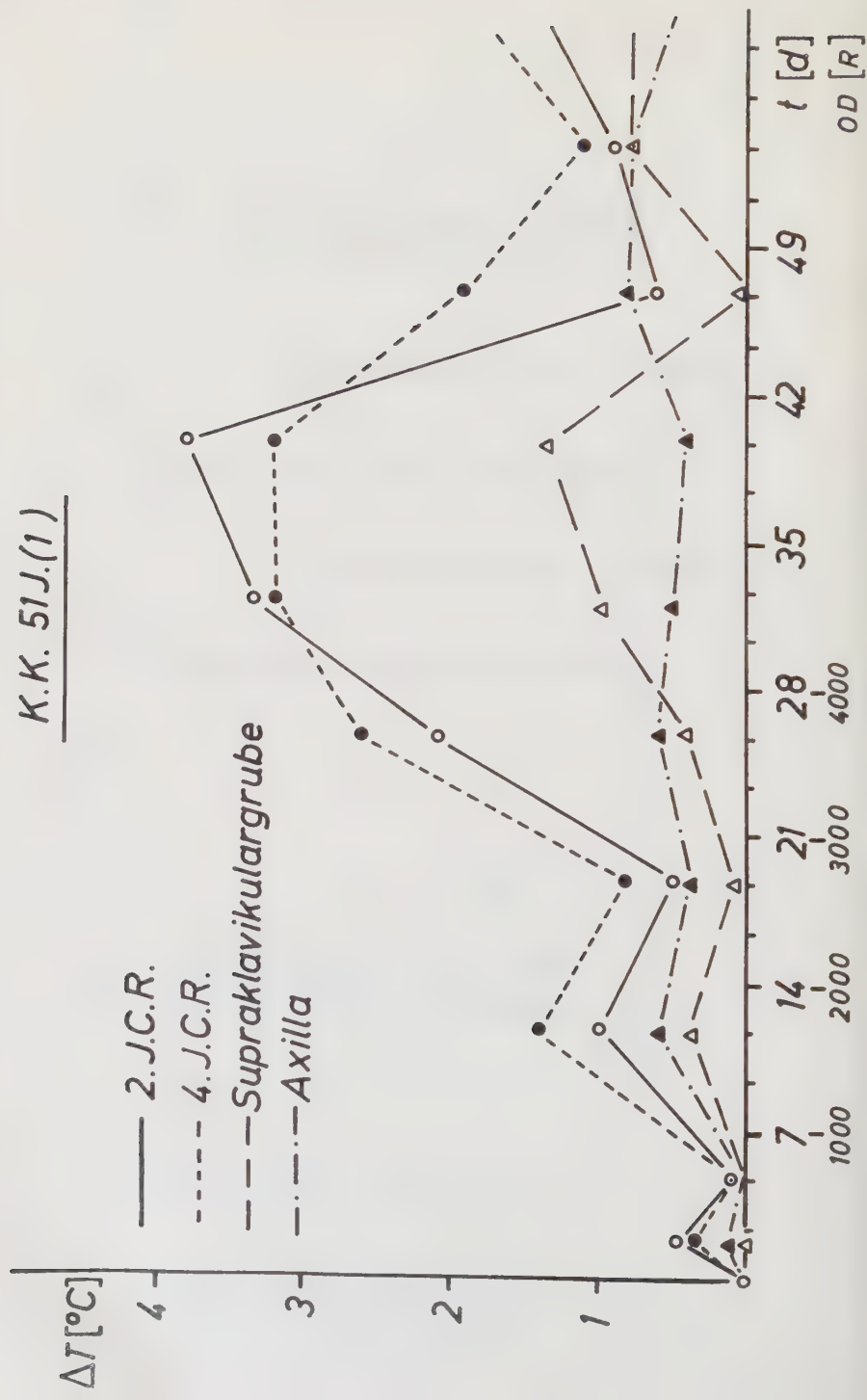
Patienten ohne Marcumar

Römische Numerierung:

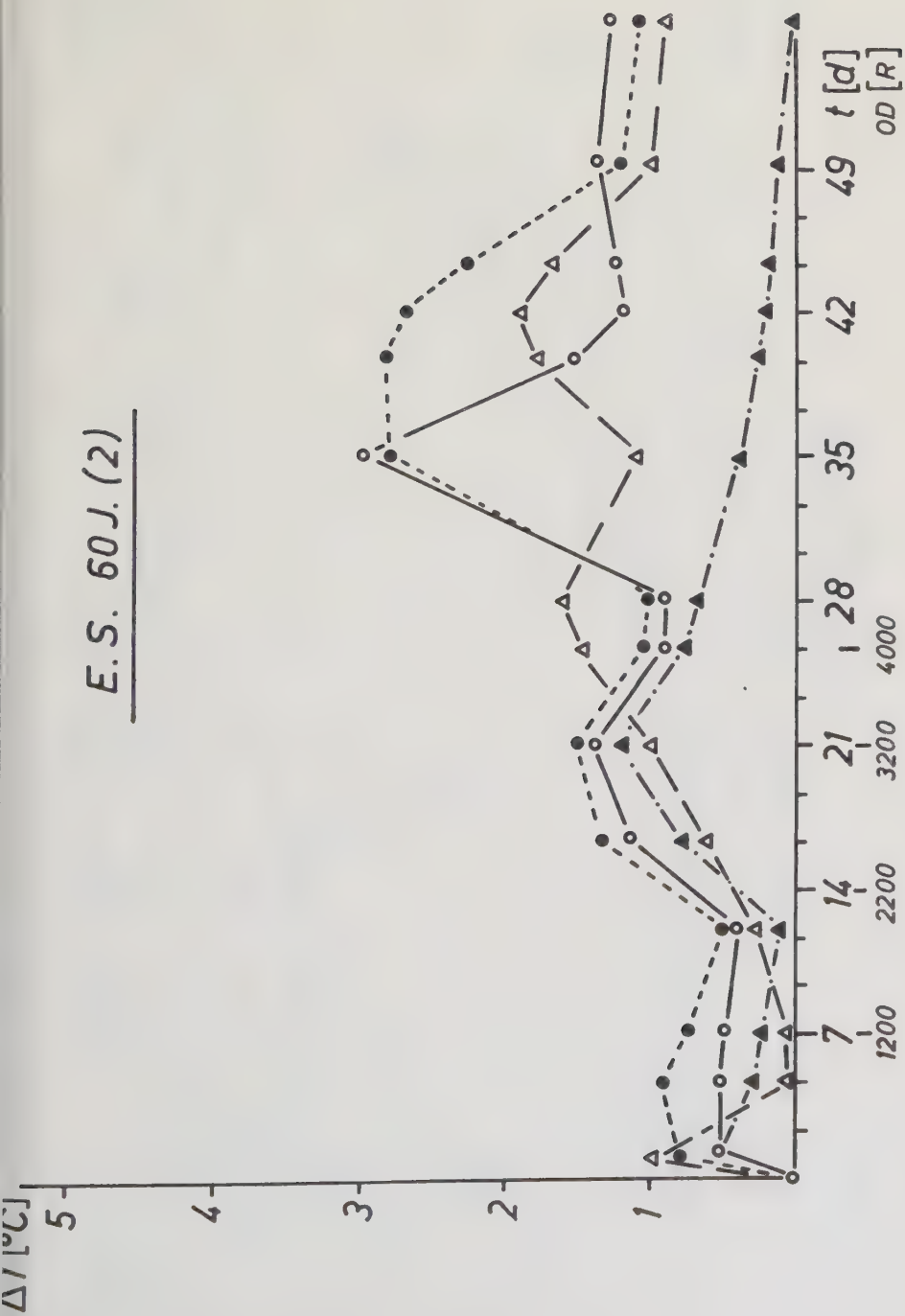
Patienten mit Marcumar

—○—	2. J.C.R.
---●---	4. J.C.R.
—△—	Supraklavikulargrube
--▲.--	Axilla

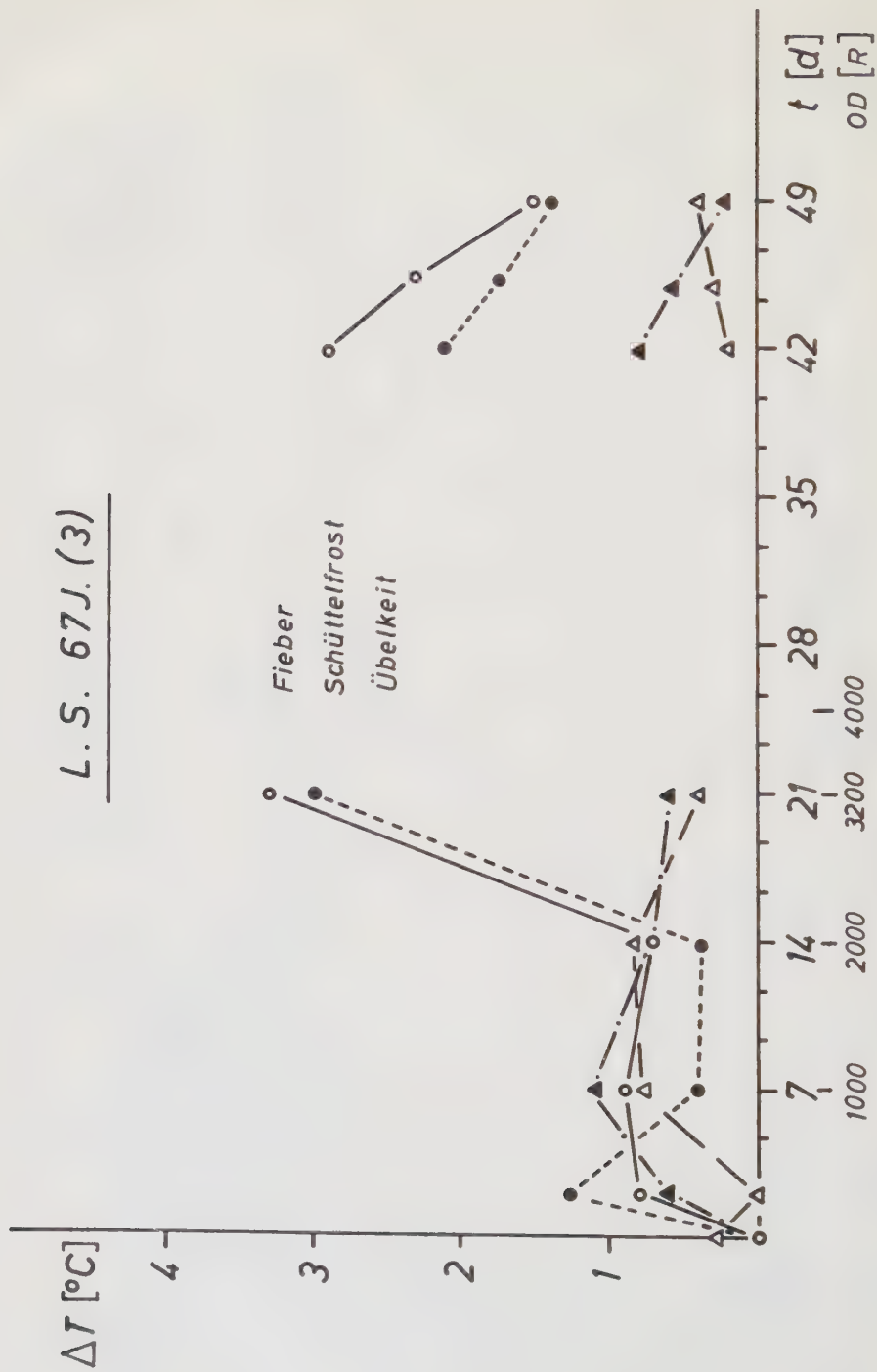
K.K. 51J.(1)



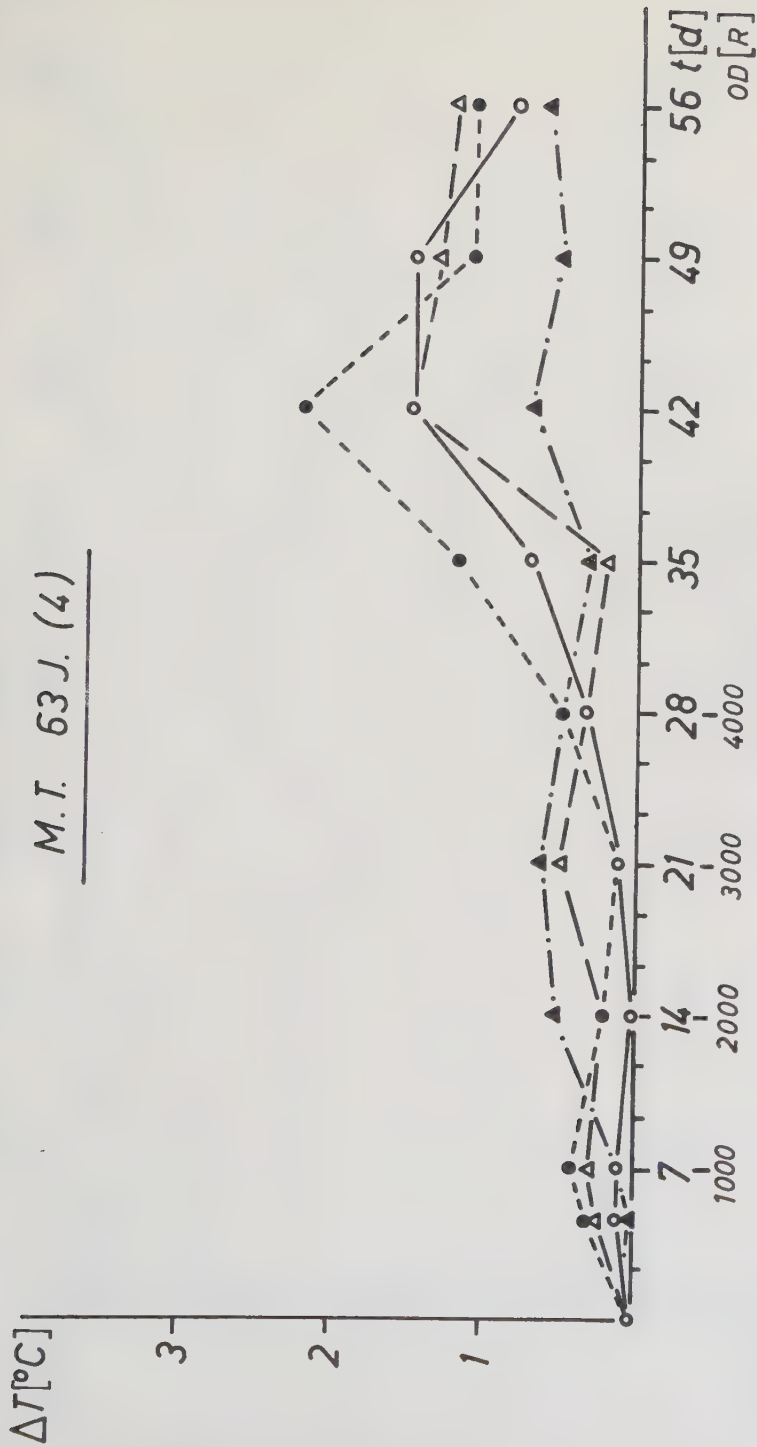
E.S. 60J. (2)



L. S. 67J. (3)



M.T. 63 J. (4)



$\Delta T [^{\circ}\text{C}]$

A.C. 68J. (5)

3

2

1

7

1000

14

2000

21

3000

28

4000

35

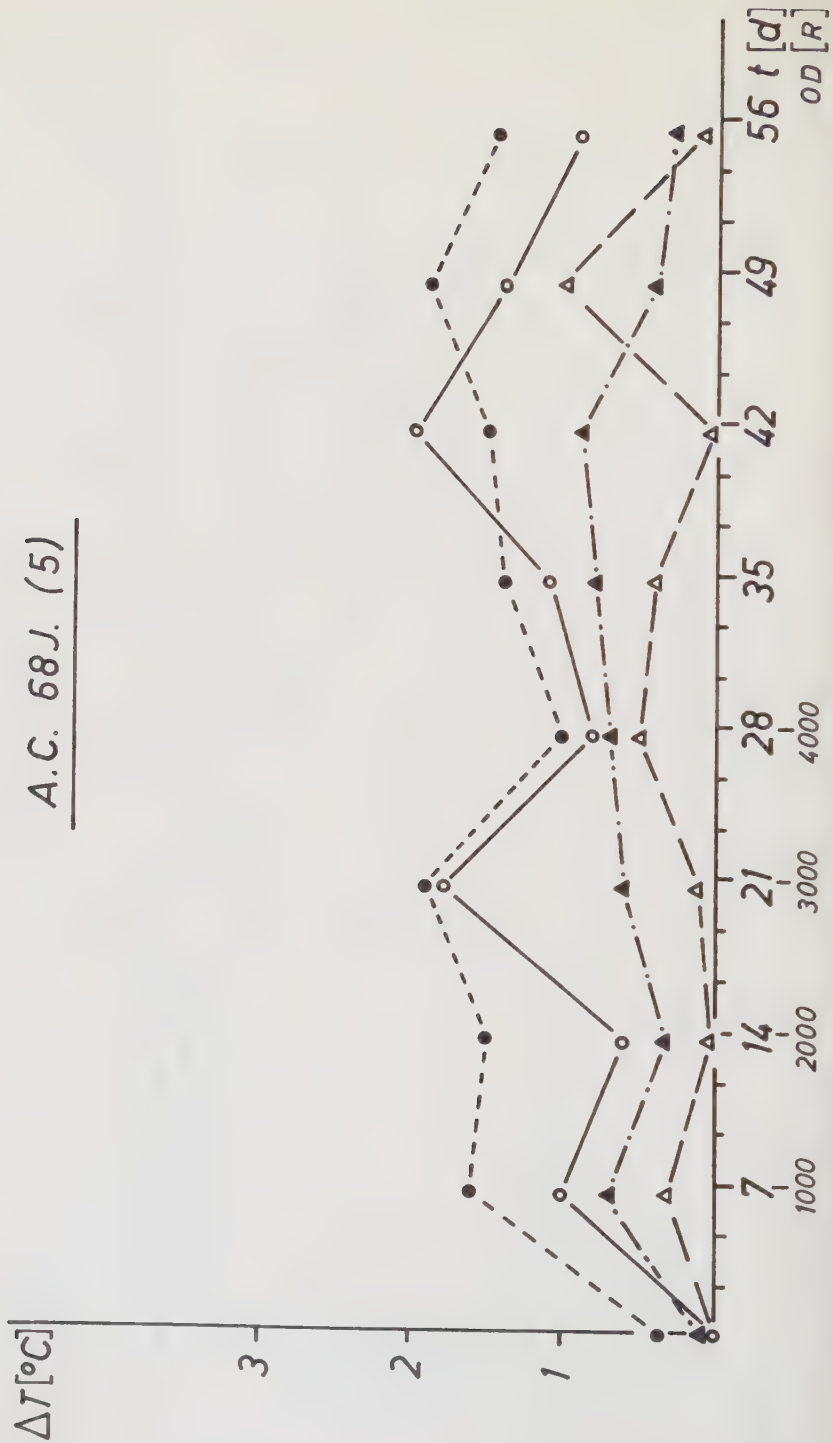
42

49

56

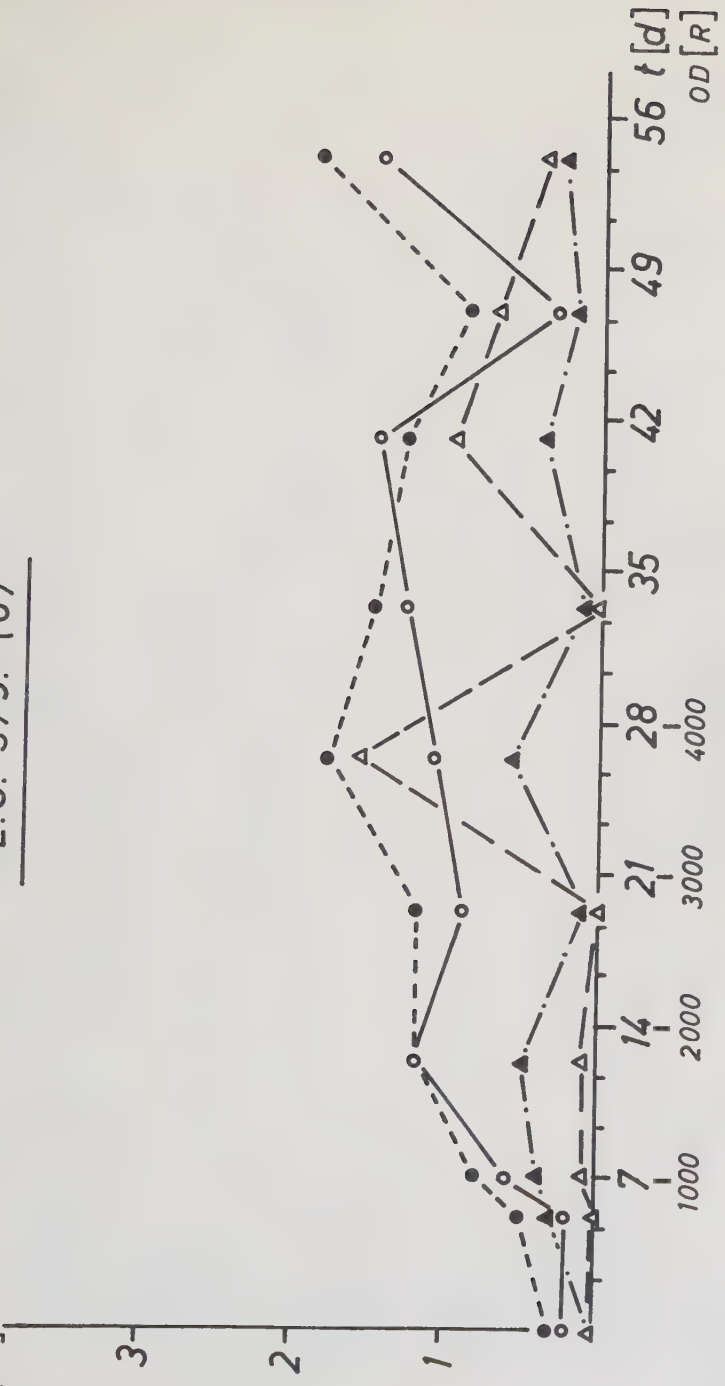
t [d]

OD [R]

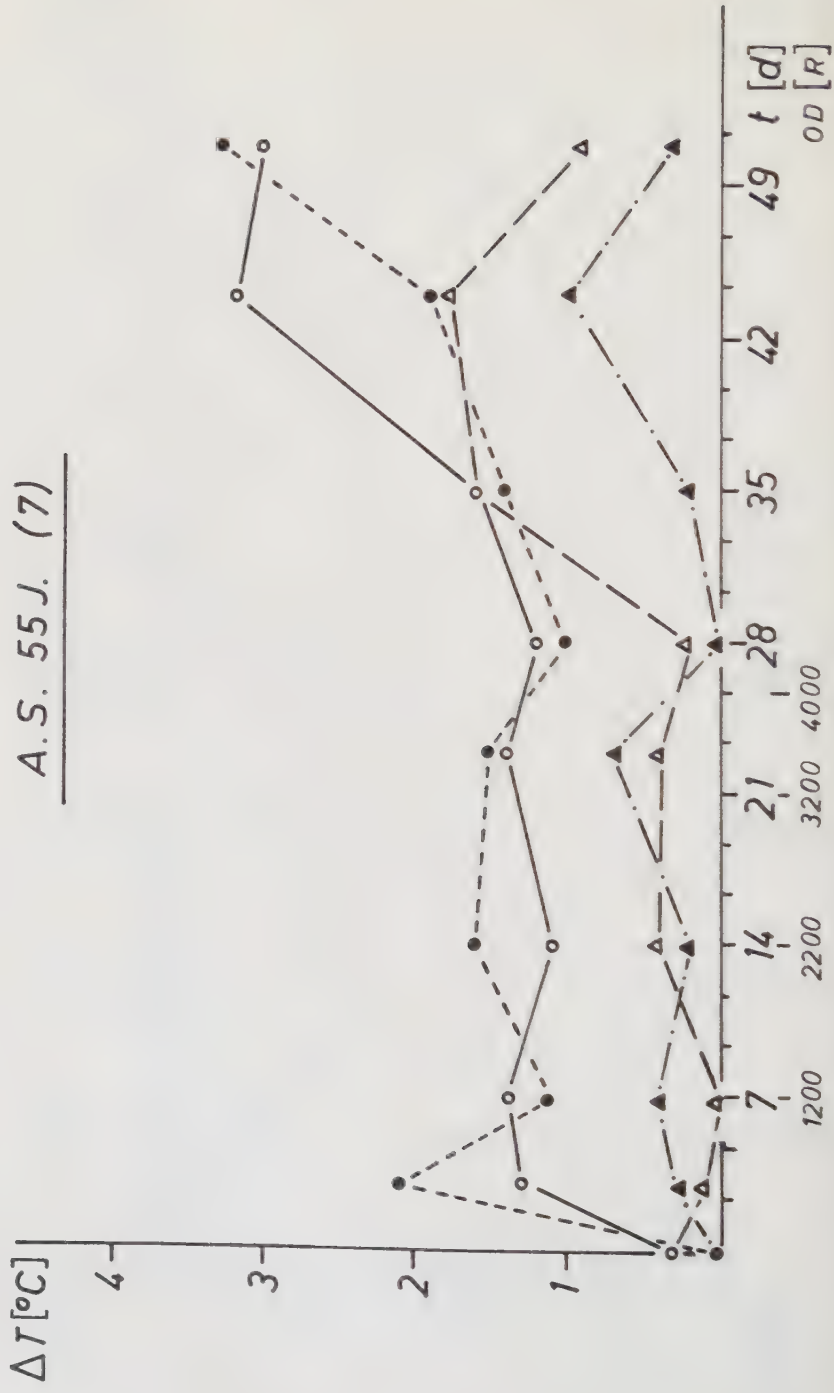


$\Delta T [^{\circ}\text{C}]$

L.G. 57J. (6)

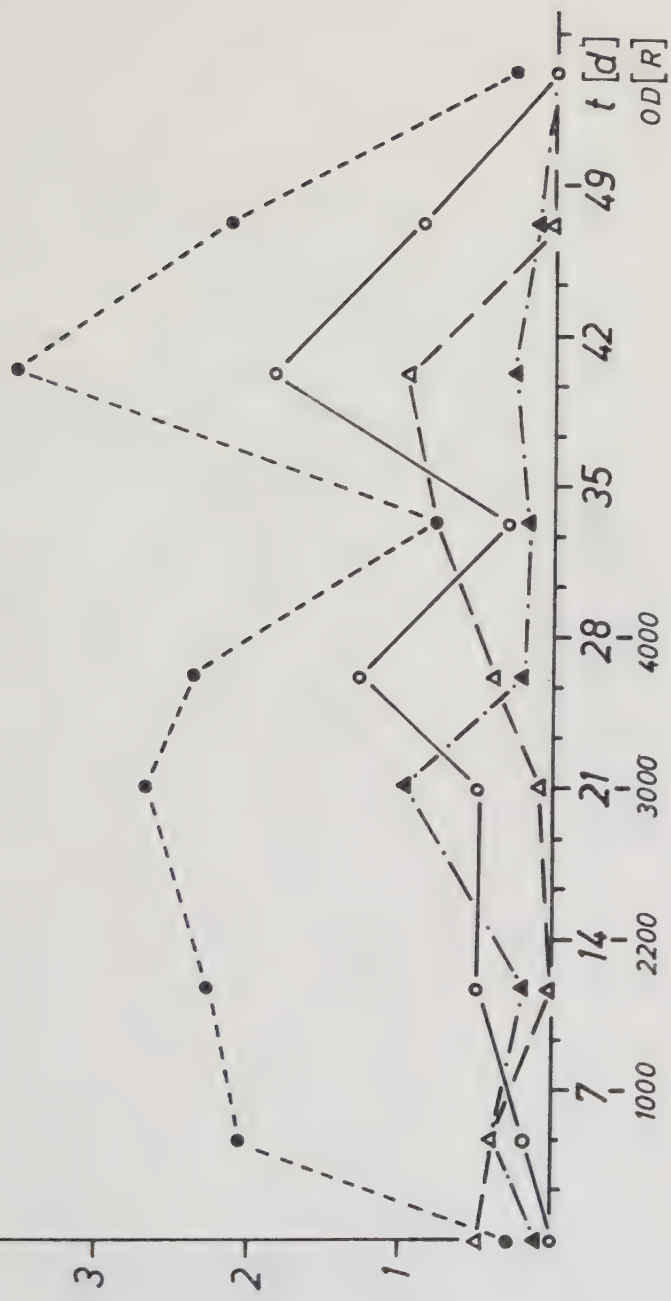


A.S. 55 J. (7)

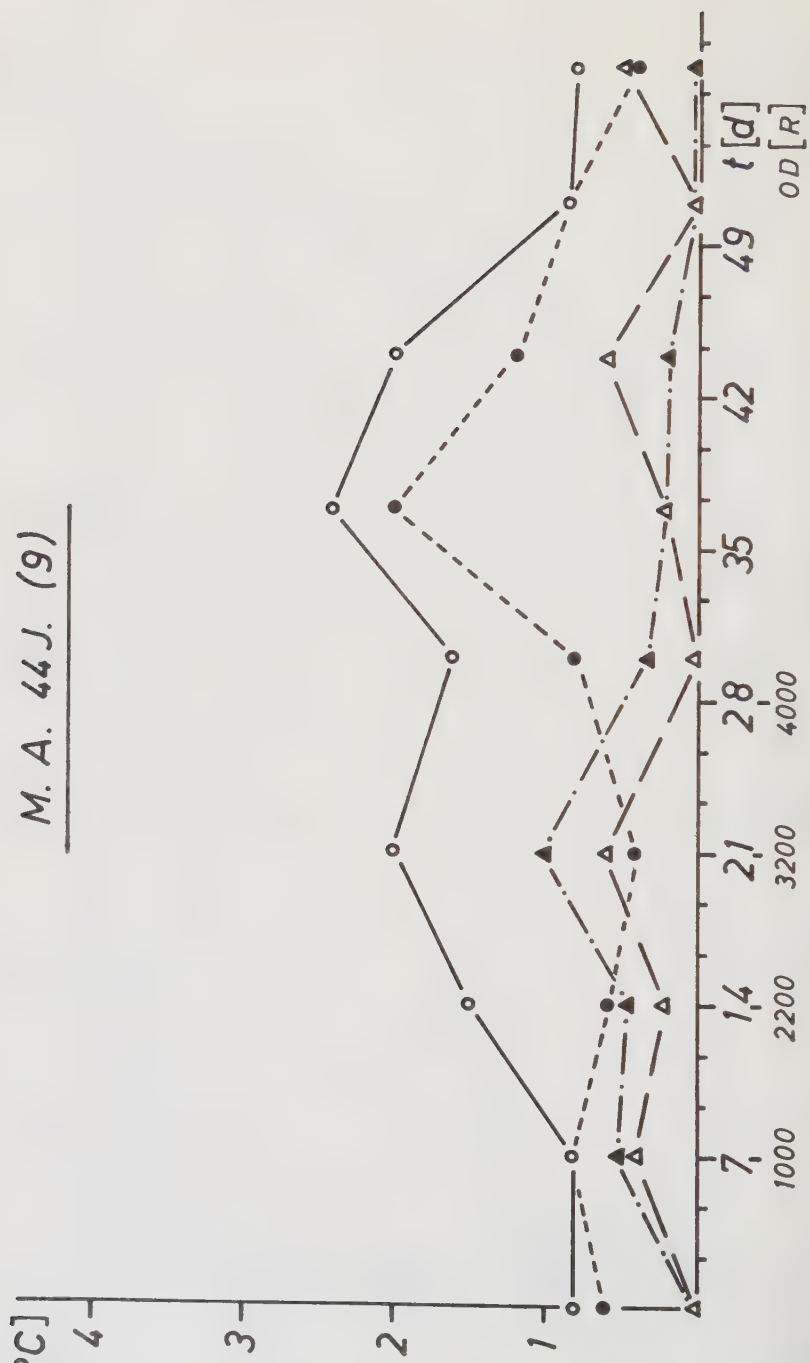


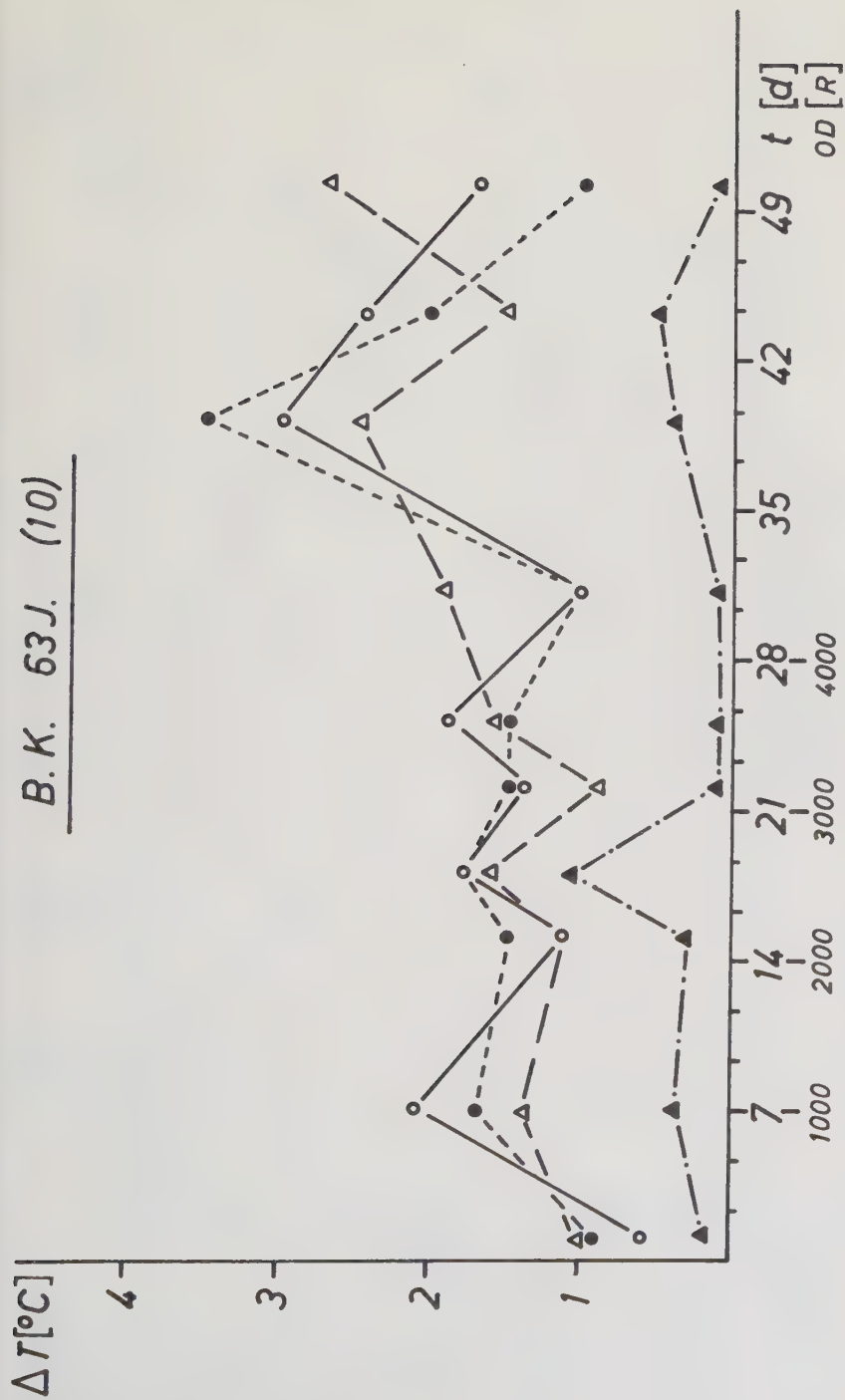
$\Delta T [^{\circ}\text{C}]$

M.F. 61J. (8)

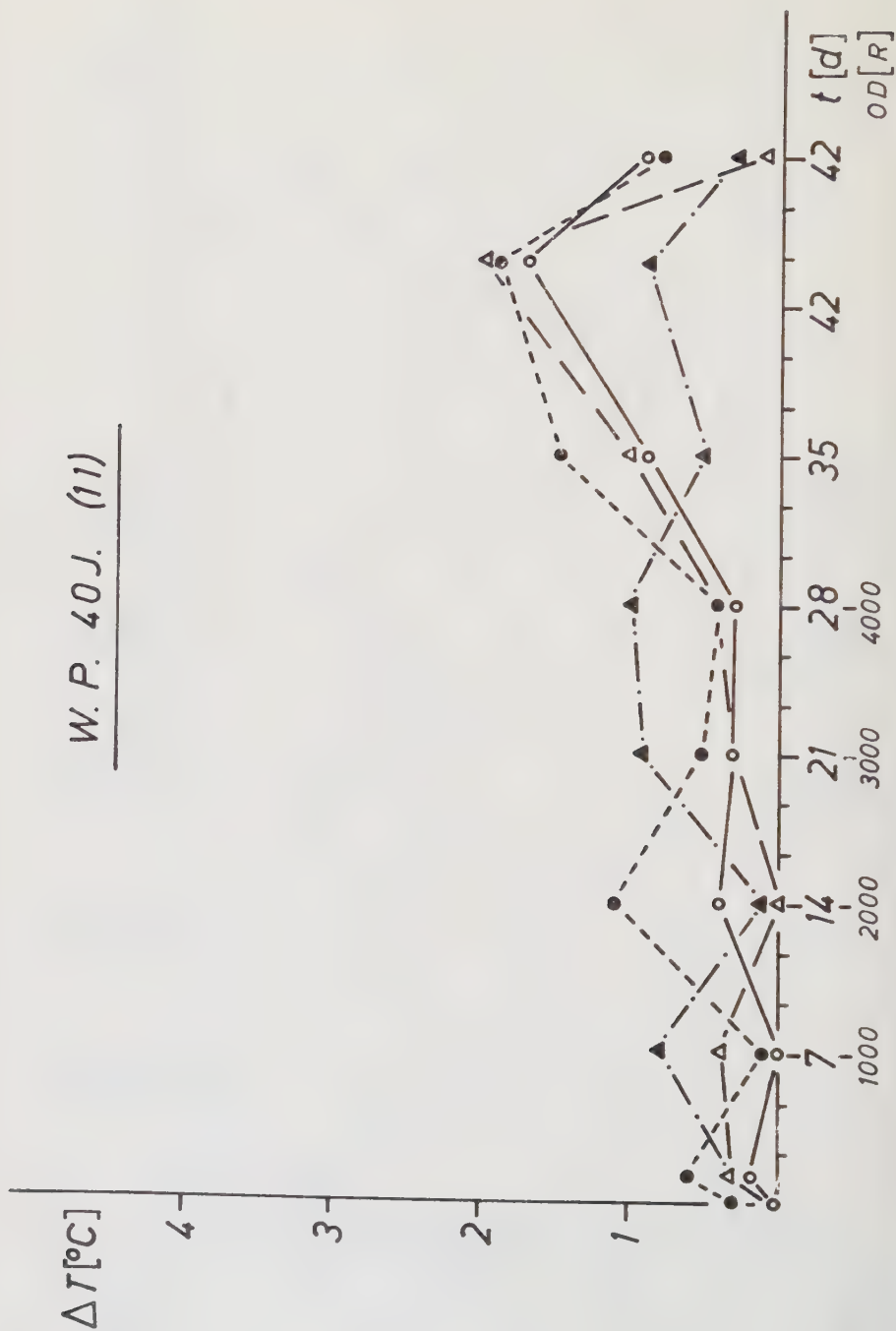


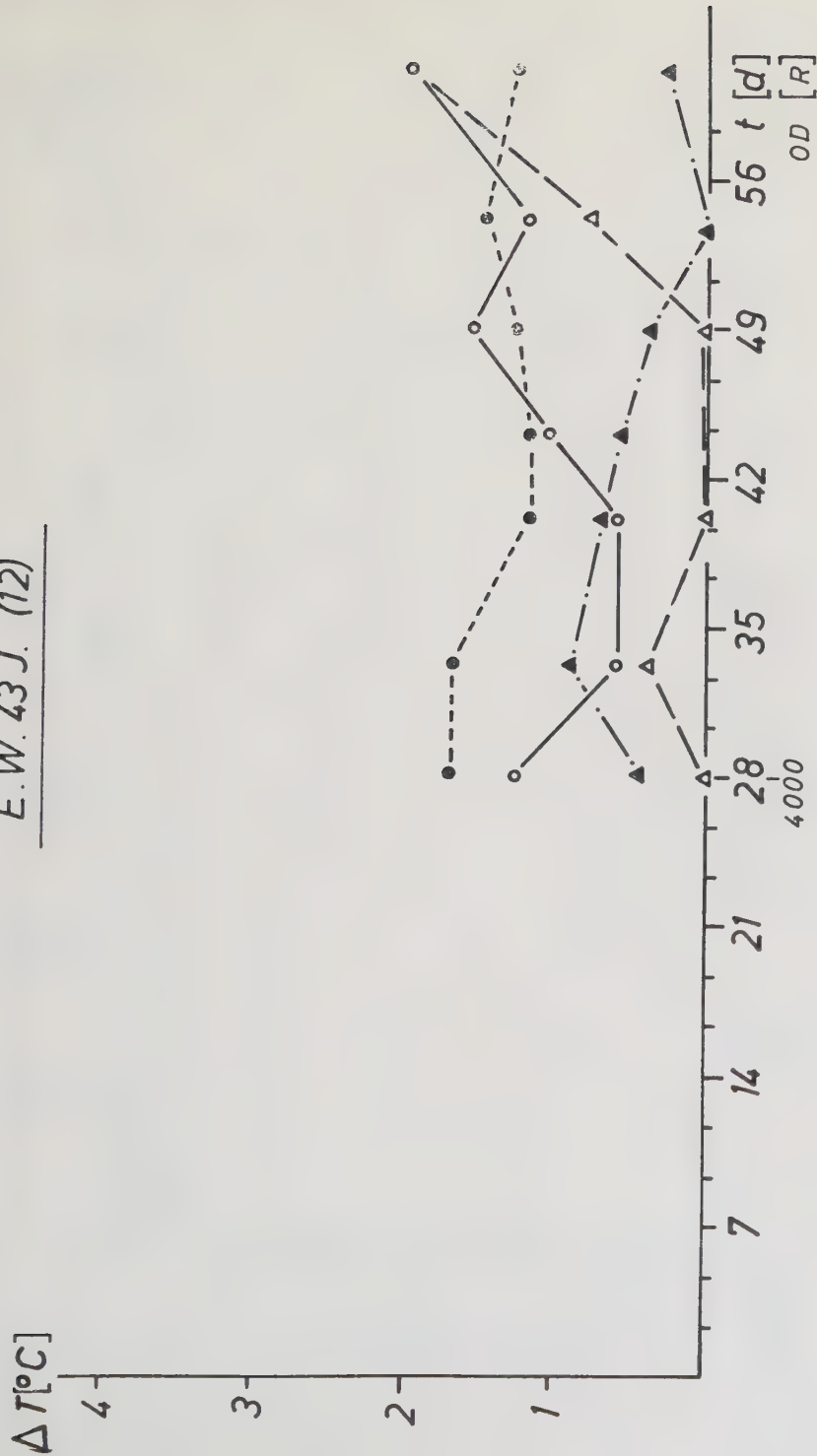
$\Delta T [^{\circ}\text{C}]$ M. A. 44 J. (9)

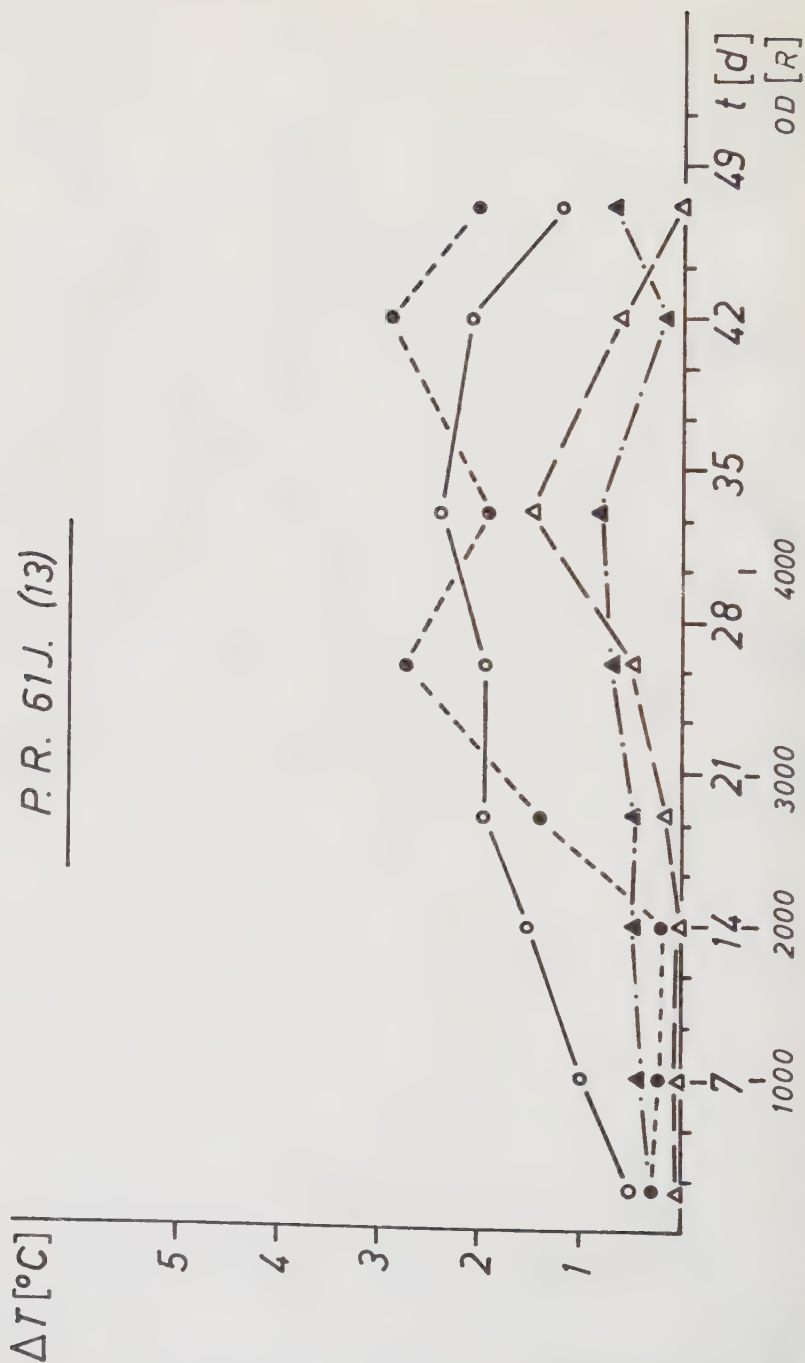


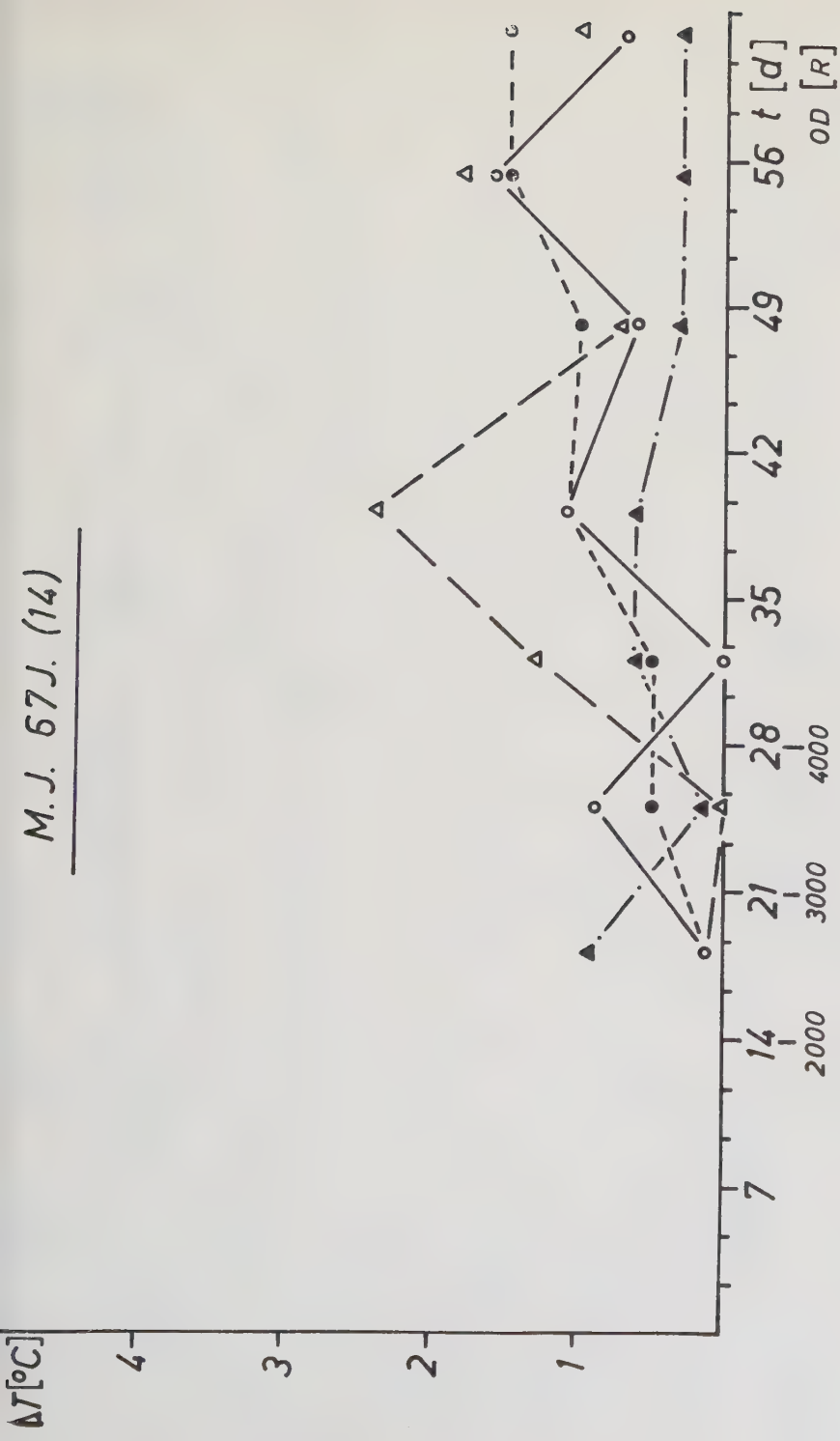


W. P. 40 J. (11)

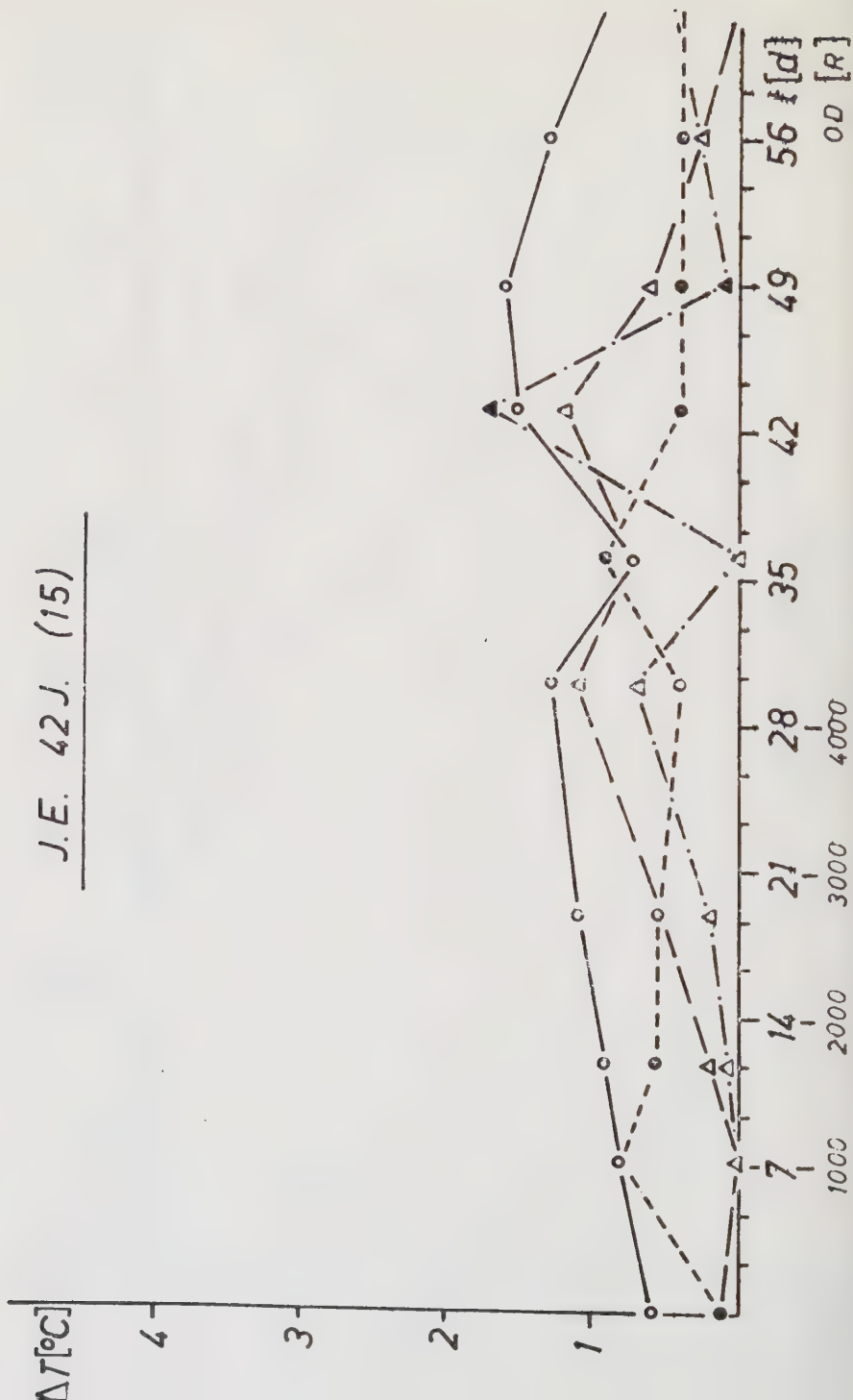






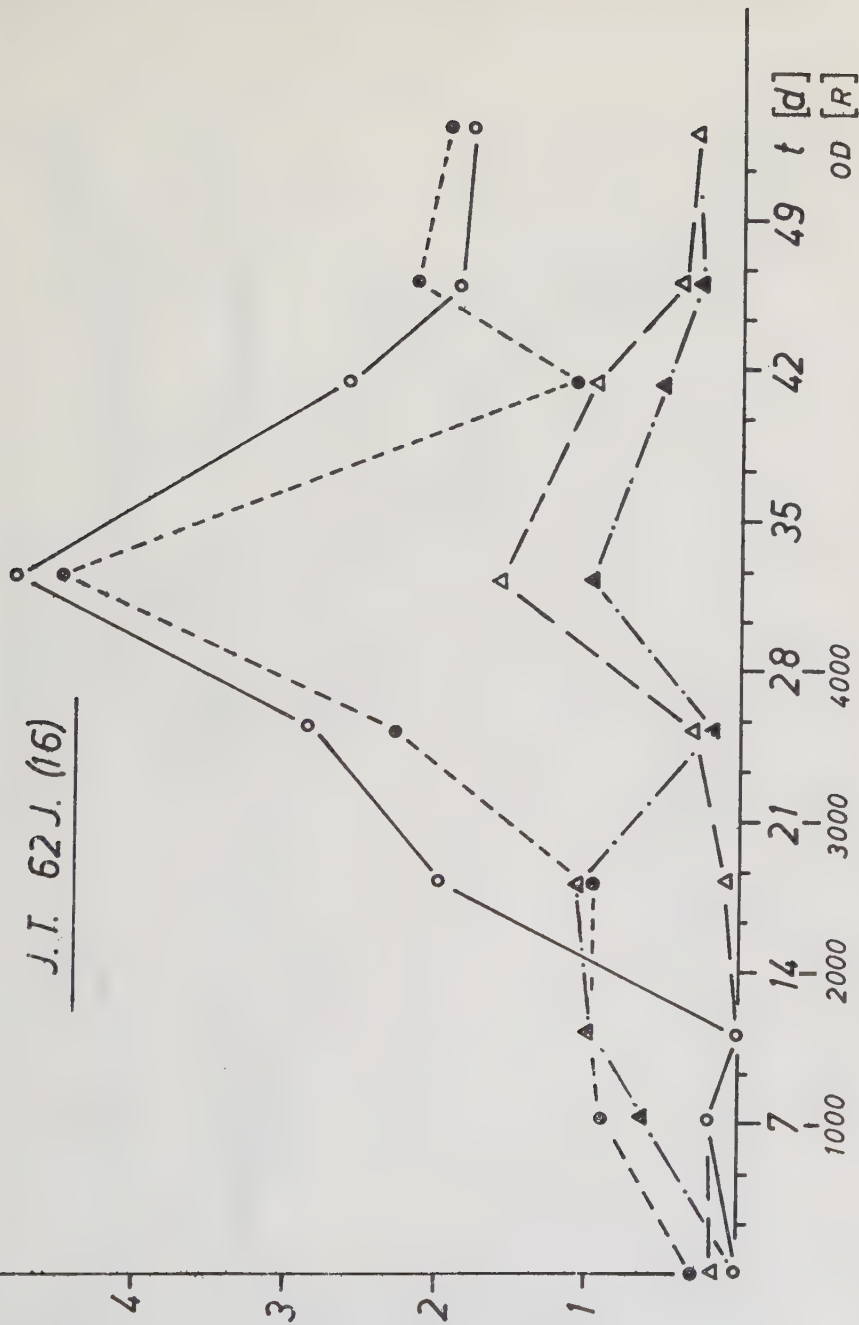


J.E. 42 J. (15)



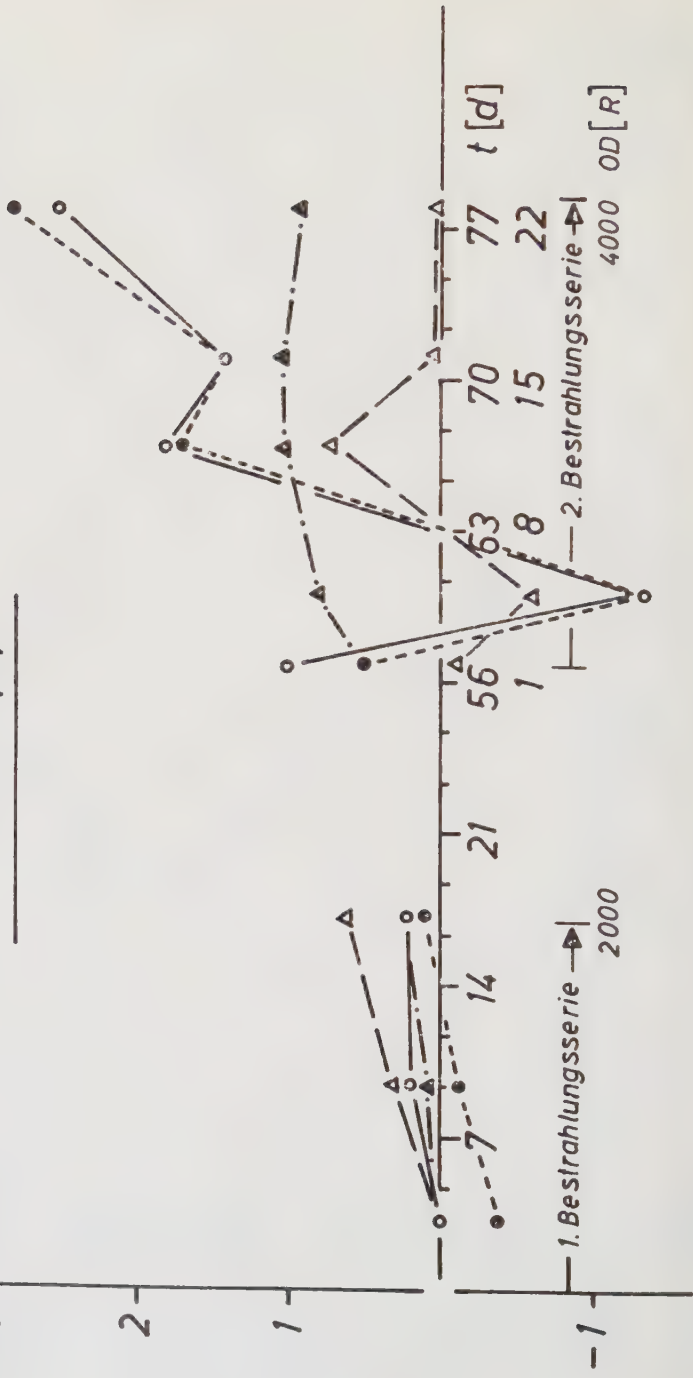
$\Delta T [^{\circ}\text{C}]$

J.I. 62 J. (16)



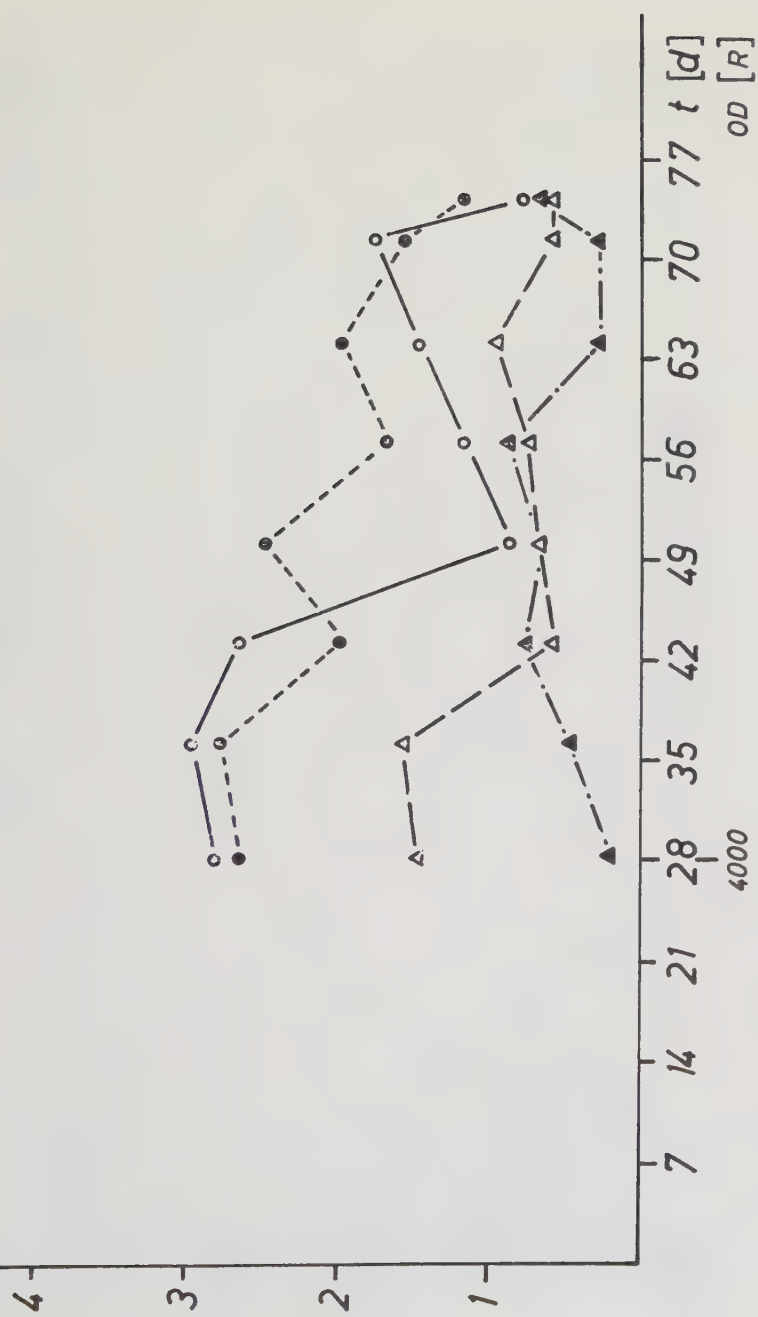
$\Delta T [^{\circ}\text{C}]$

L.U. 49 J. (17)



$\Delta T [^{\circ}\text{C}]$

H.S. 56 J. (18)



$\Delta T [^{\circ}\text{C}]$

M.A. 57J. (19)

3

2

1

7

14

21

28

35

42

49

$t [\text{d}]$

1200

2200

3200

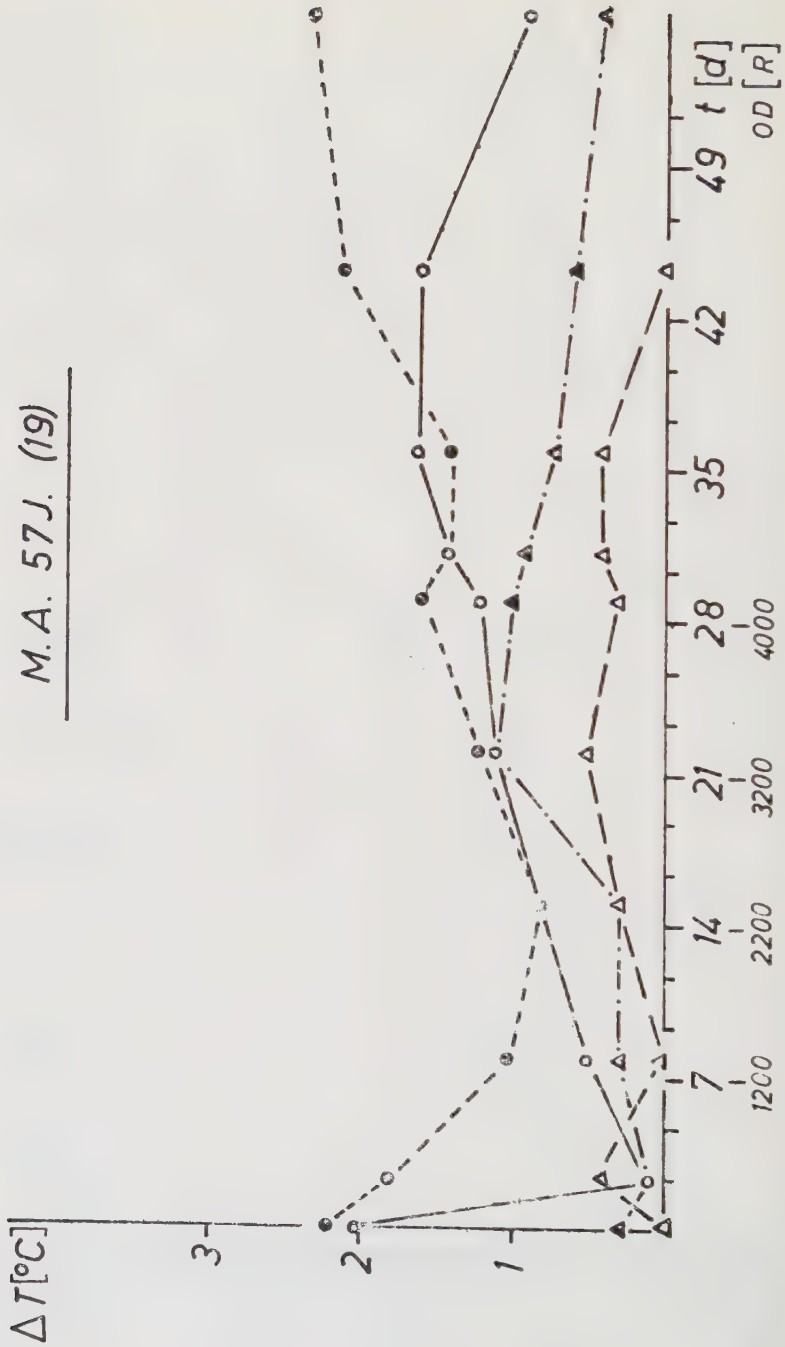
4000

R

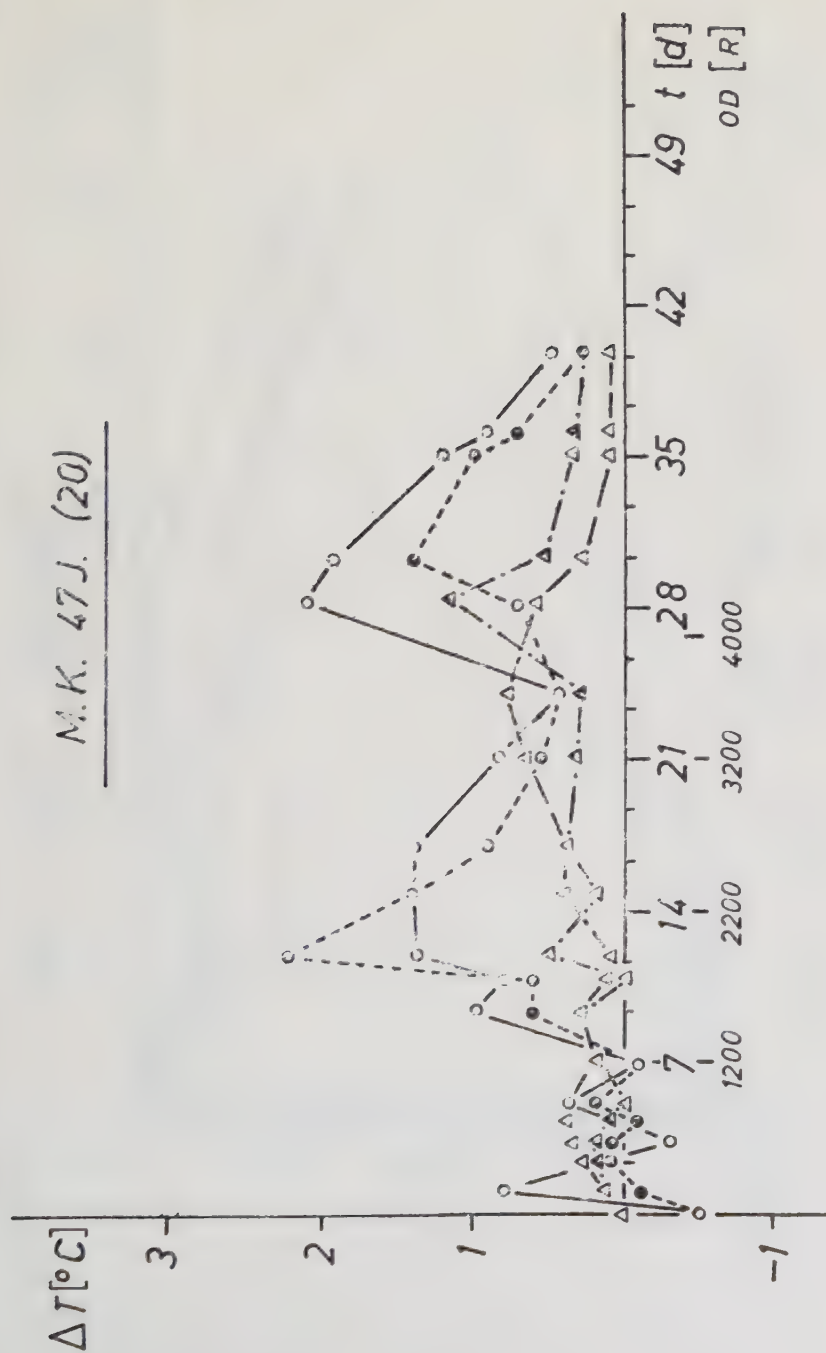
OD

t

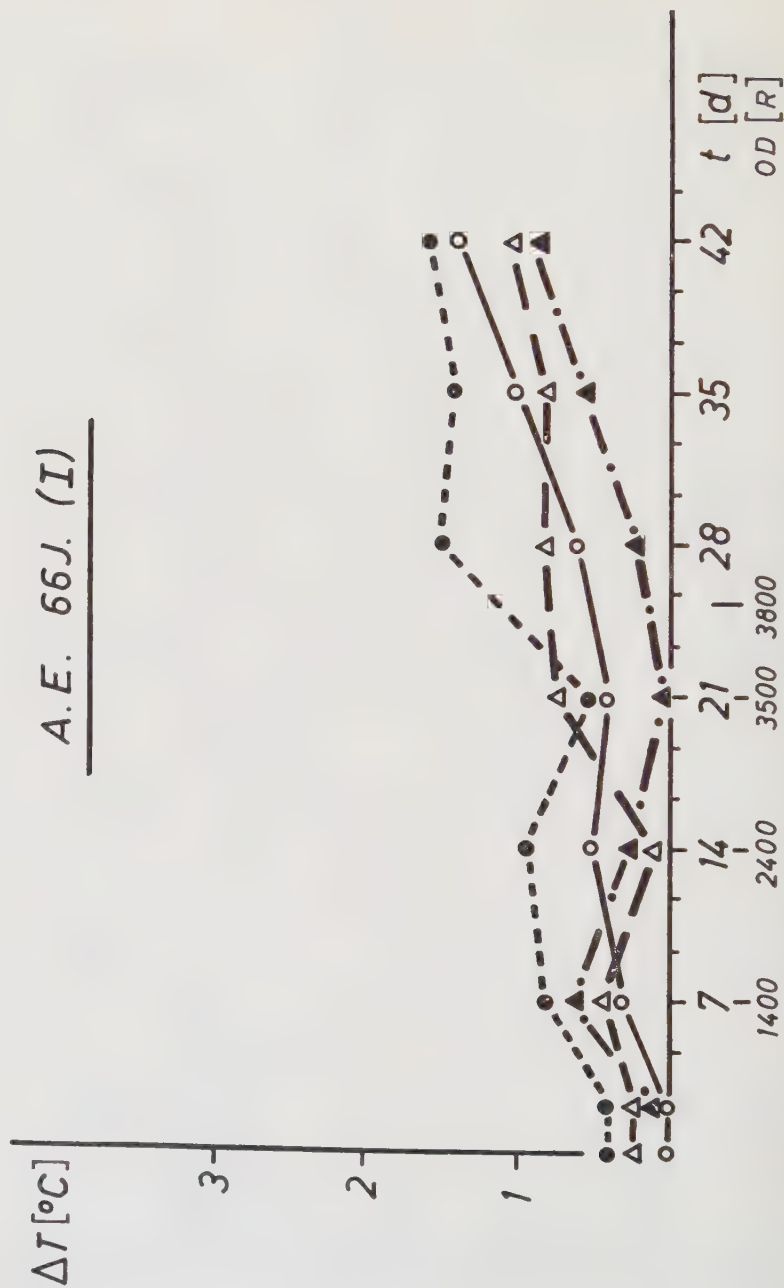
d



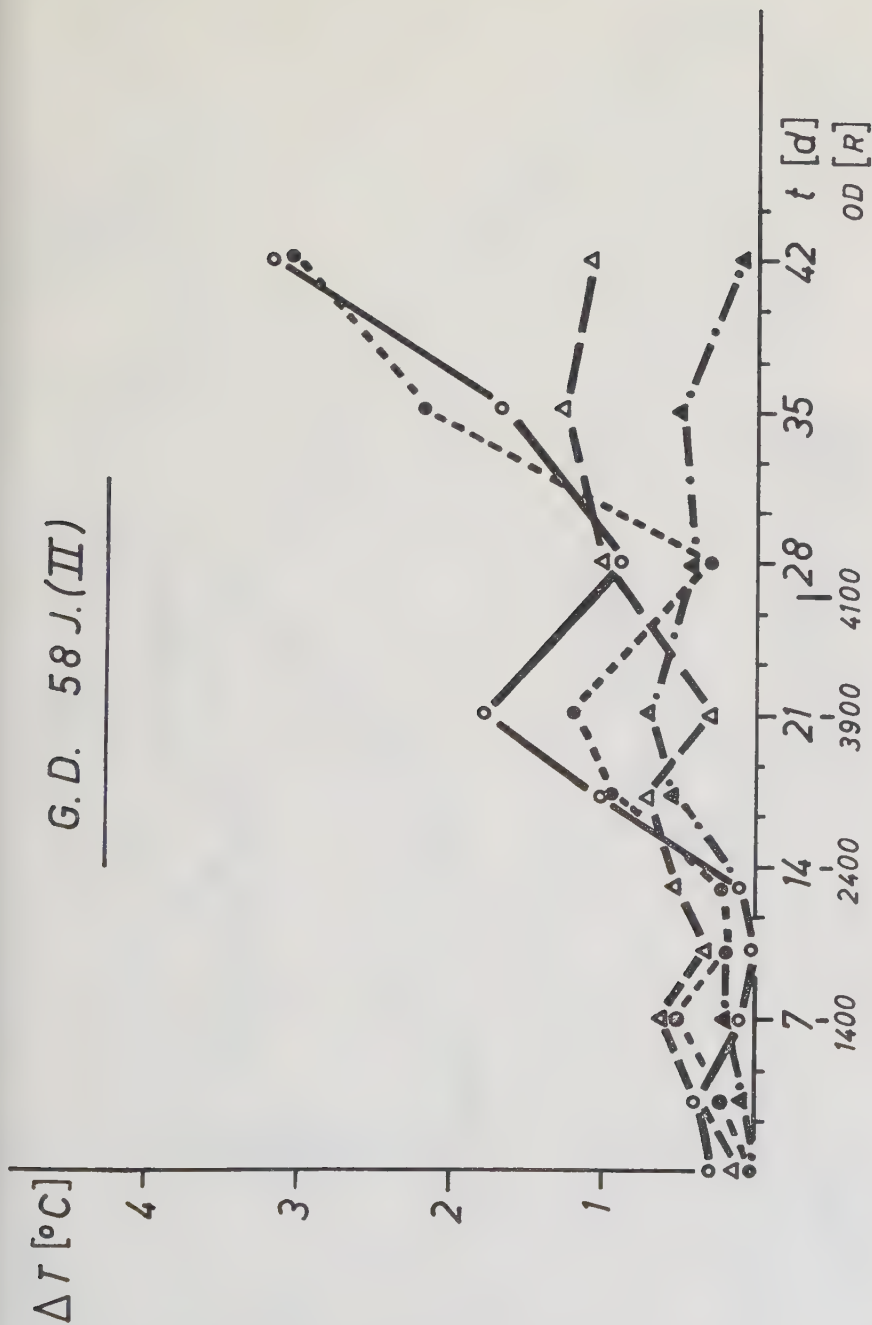
M.K. 47J. (20)



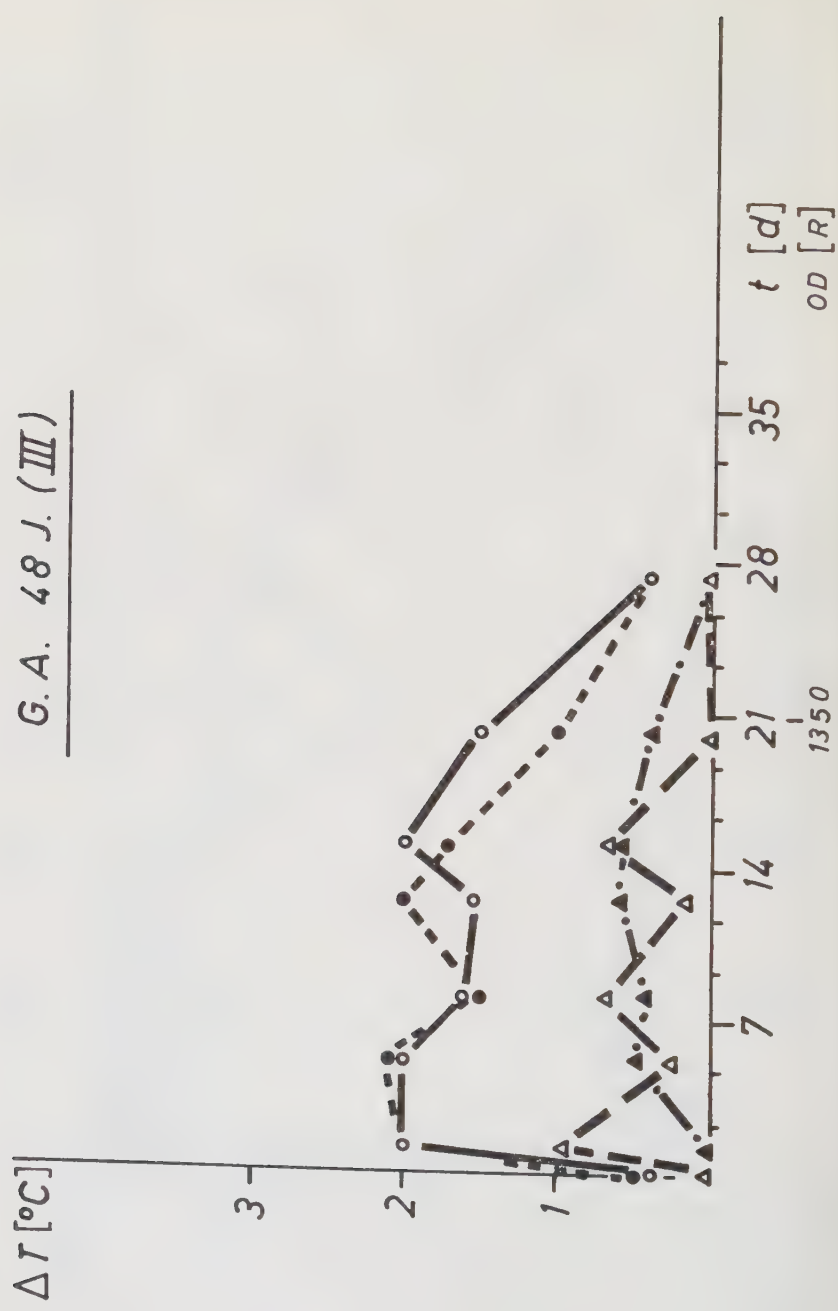
A.E. 66J. (I)



G.D. 58 J.(II)

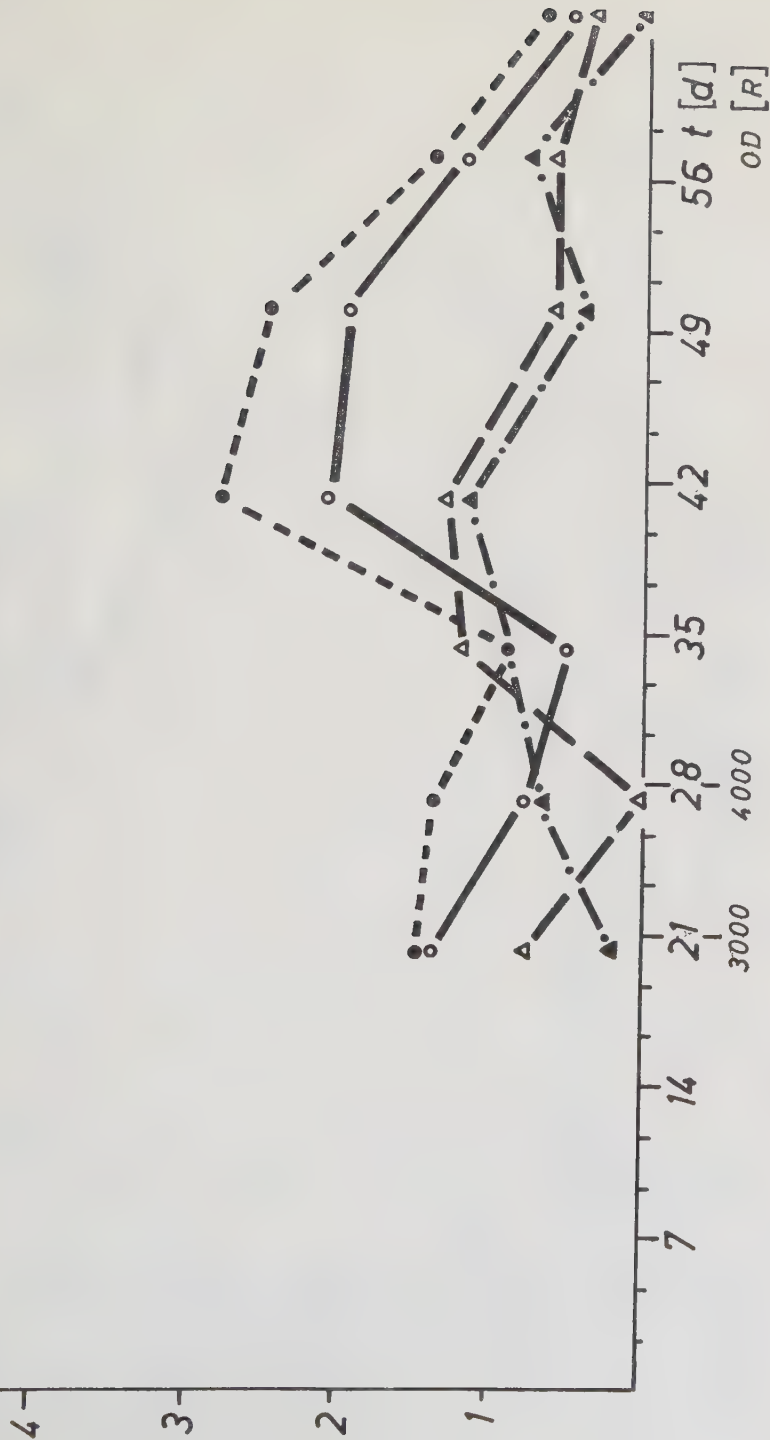


G. A. 48 J. (III)

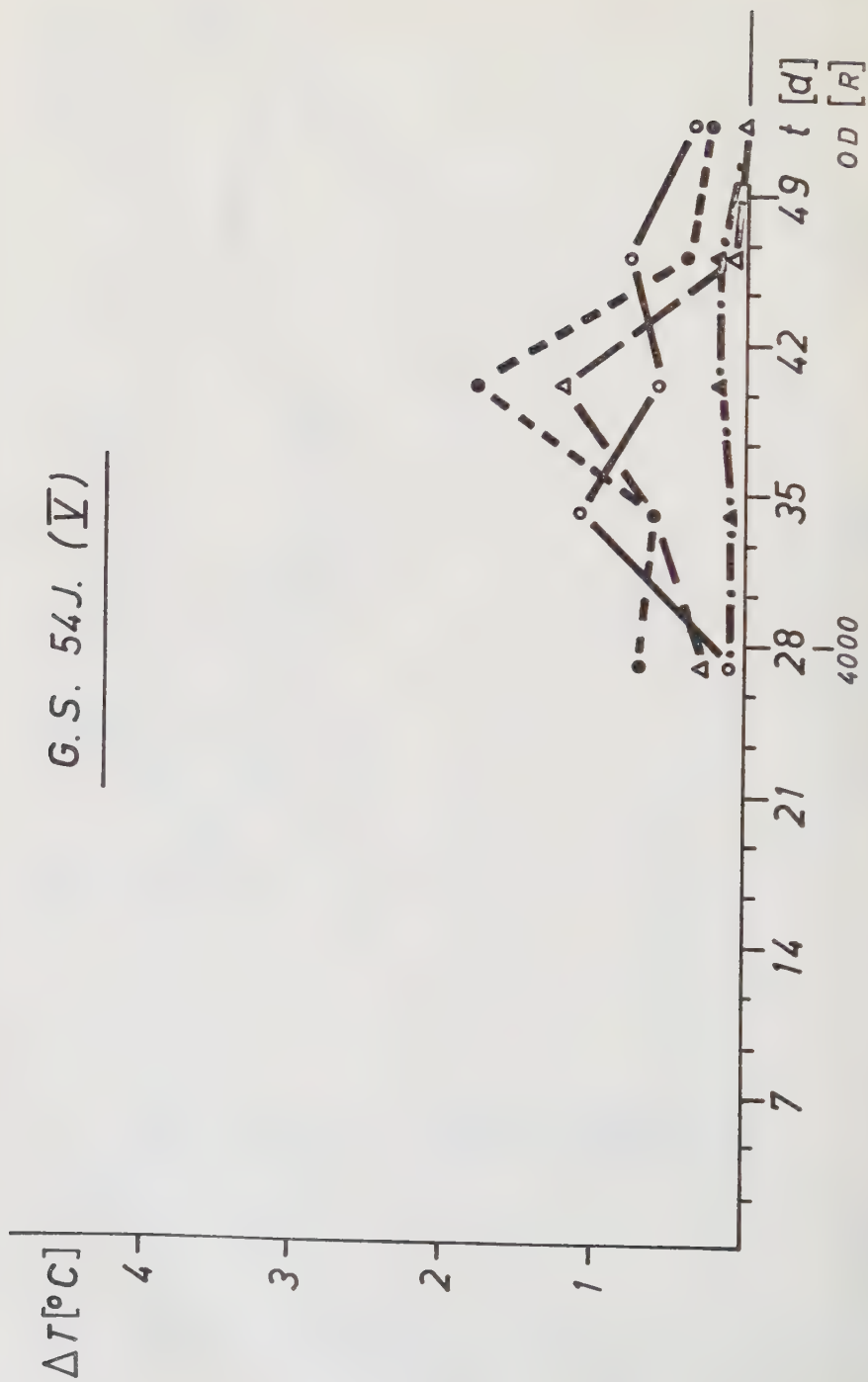


$|\Delta T| [^{\circ}\text{C}]$

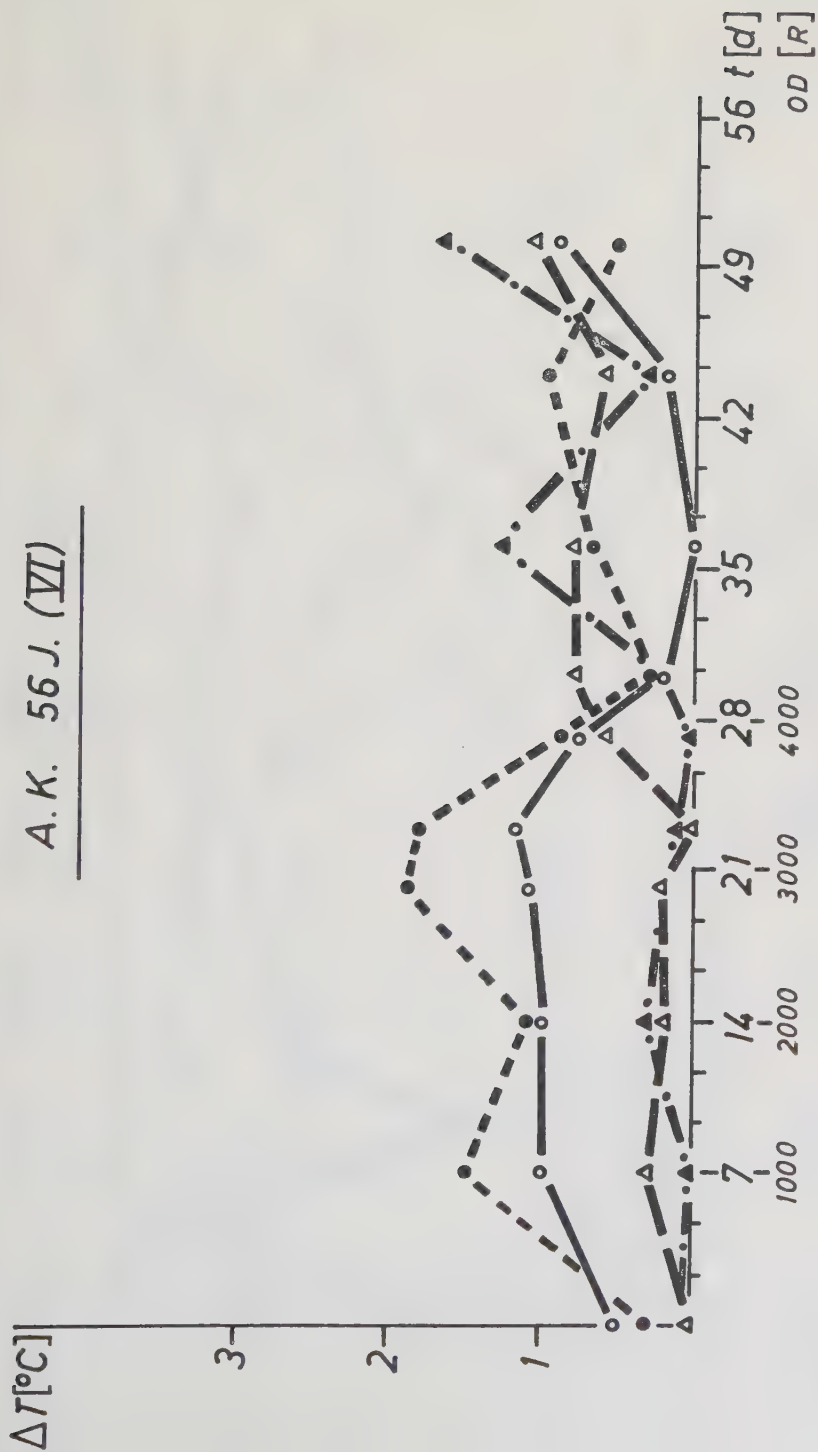
H.W. 48 J. (IV)

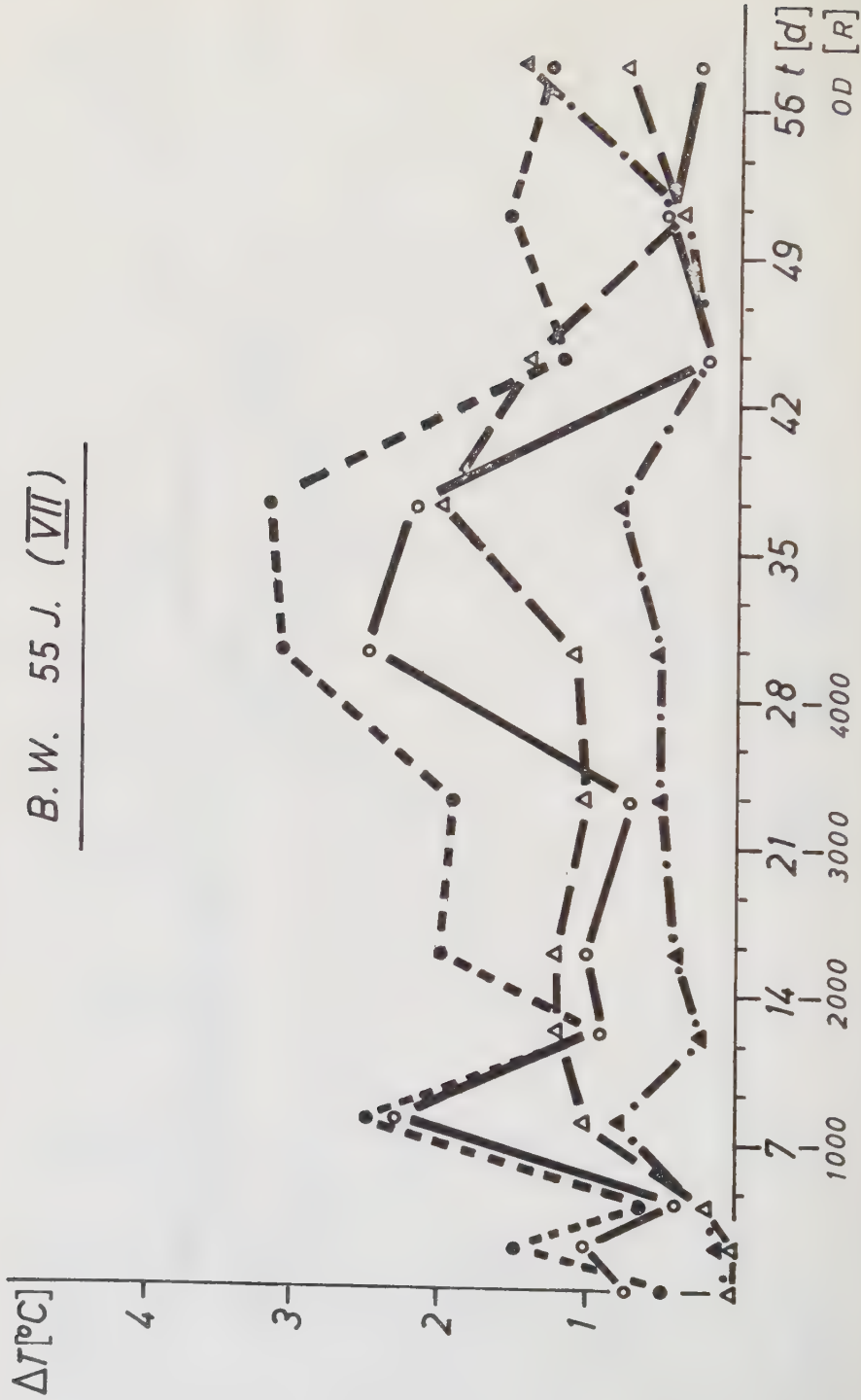


G.S. 54J. ($\overline{V}$)

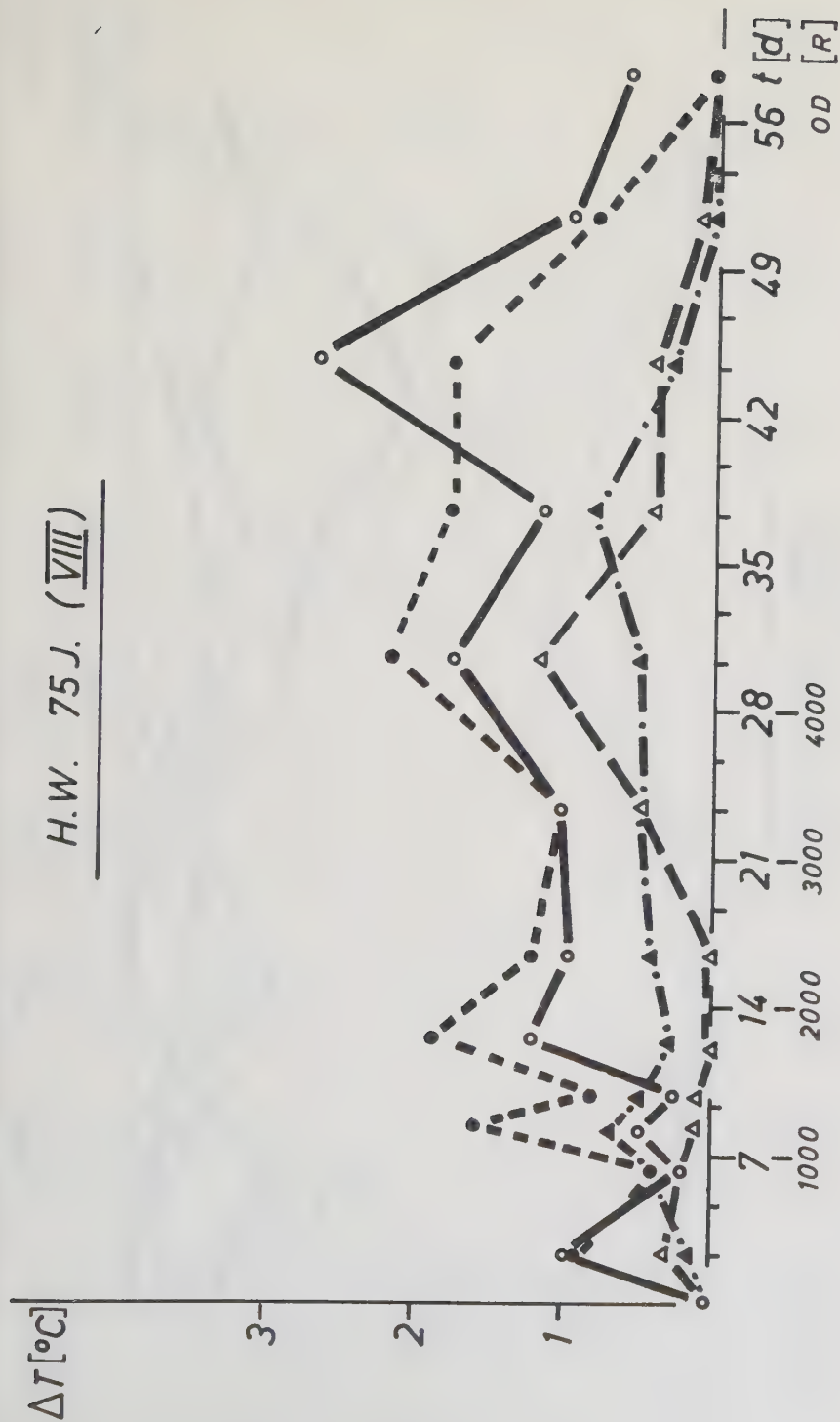


A.K. 56 J. (VI)





H.W. 75 J. (VIII)



E.P. 76J. (IX)

$\Delta T [^{\circ}\text{C}]$

3

2

1

0

-1

-2

-3

-4

-5

-6

-7

-8

-9

-10

-11

-12

-13

-14

-15

-16

-17

-18

-19

-20

-21

-22

-23

-24

-25

-26

-27

-28

-29

-30

-31

-32

-33

-34

-35

-36

-37

-38

-39

-40

-41

-42

-43

-44

-45

-46

-47

-48

-49

-50

-51

-52

-53

-54

-55

-56

-57

-58

-59

-60

-61

-62

-63

-64

-65

-66

-67

-68

-69

-70

-71

-72

-73

-74

-75

-76

-77

-78

-79

-80

-81

-82

-83

-84

-85

-86

-87

-88

-89

-90

-91

-92

-93

-94

-95

-96

-97

-98

-99

-100

-101

-102

-103

-104

-105

-106

-107

-108

-109

-110

-111

-112

-113

-114

-115

-116

-117

-118

-119

-120

-121

-122

-123

-124

-125

-126

-127

-128

-129

-130

-131

-132

-133

-134

-135

-136

-137

-138

-139

-140

-141

-142

-143

-144

-145

-146

-147

-148

-149

-150

-151

-152

-153

-154

-155

-156

-157

-158

-159

-160

-161

-162

-163

-164

-165

-166

-167

-168

-169

-170

-171

-172

-173

-174

-175

-176

-177

-178

-179

-180

-181

-182

-183

-184

-185

-186

-187

-188

-189

-190

-191

-192

-193

-194

-195

-196

-197

-198

-199

-200

-201

-202

-203

-204

-205

-206

-207

-208

-209

-210

-211

-212

-213

-214

-215

-216

-217

-218

-219

-220

-221

-222

-223

-224

-225

-226

-227

-228

-229

-230

-231

-232

-233

-234

-235

-236

-237

-238

-239

-240

-241

-242

-243

-244

-245

-246

-247

-248

-249

-250

-251

-252

-253

-254

-255

-256

-257

-258

-259

-260

-261

-262

-263

-264

-265

-266

-267

-268

-269

-270

-271

-272

-273

-274

-275

-276

-277

-278

-279

-280

-281

-282

-283

-284

-285

-286

-287

-288

-289

-290

-291

-292

-293

-294

-295

-296

-297

-298

-299

-300

-301

-302

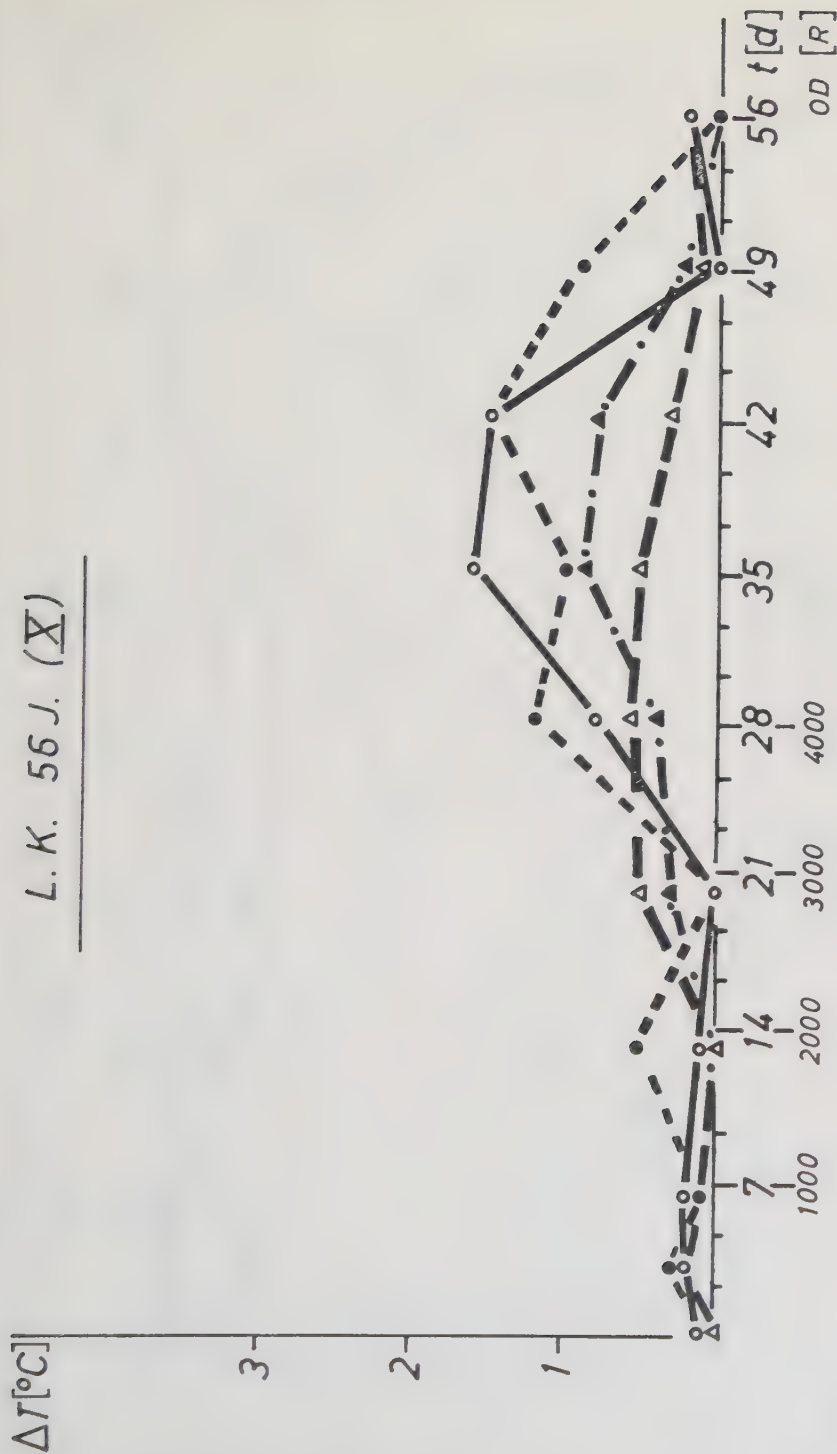
-303

-304

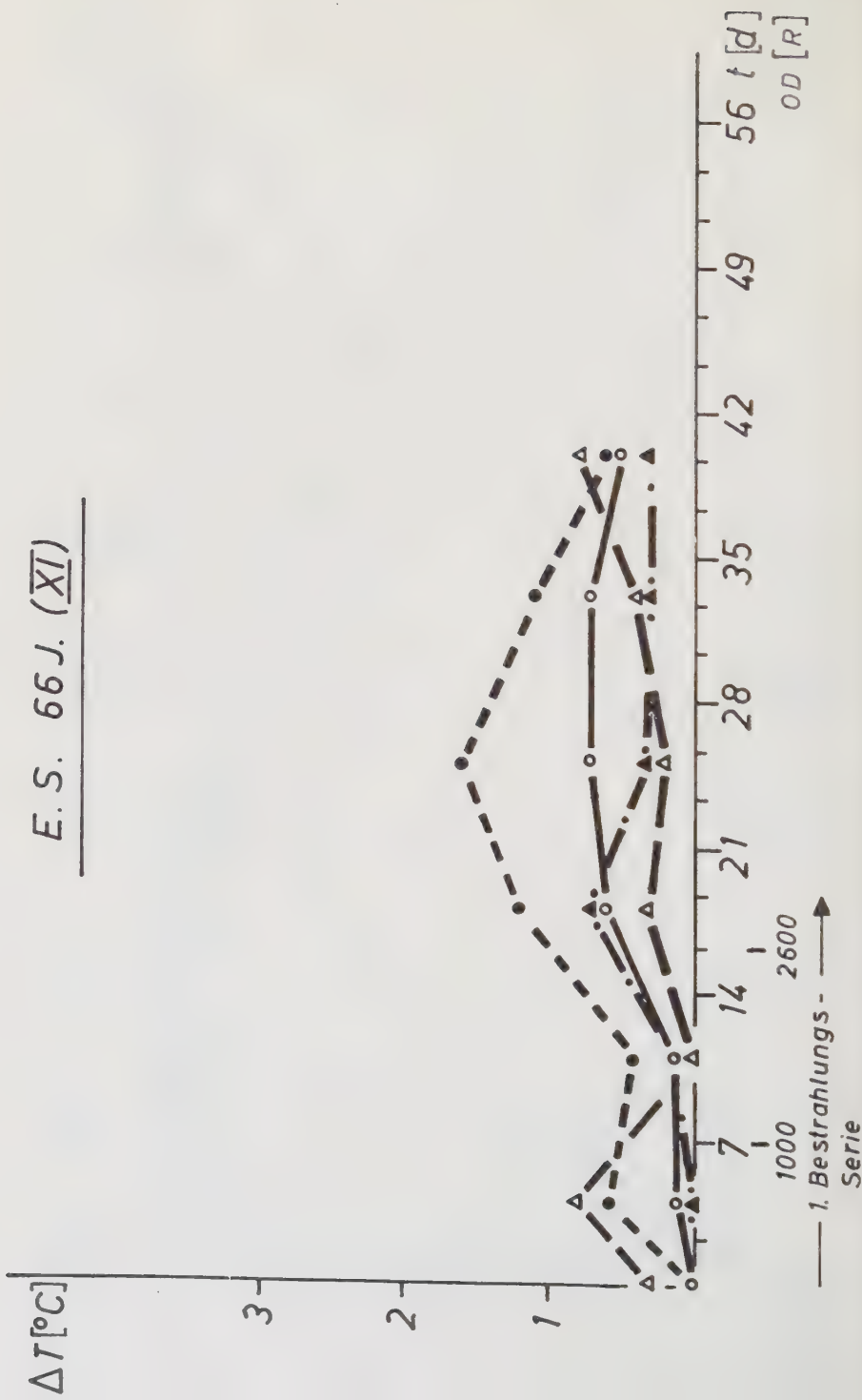
-305

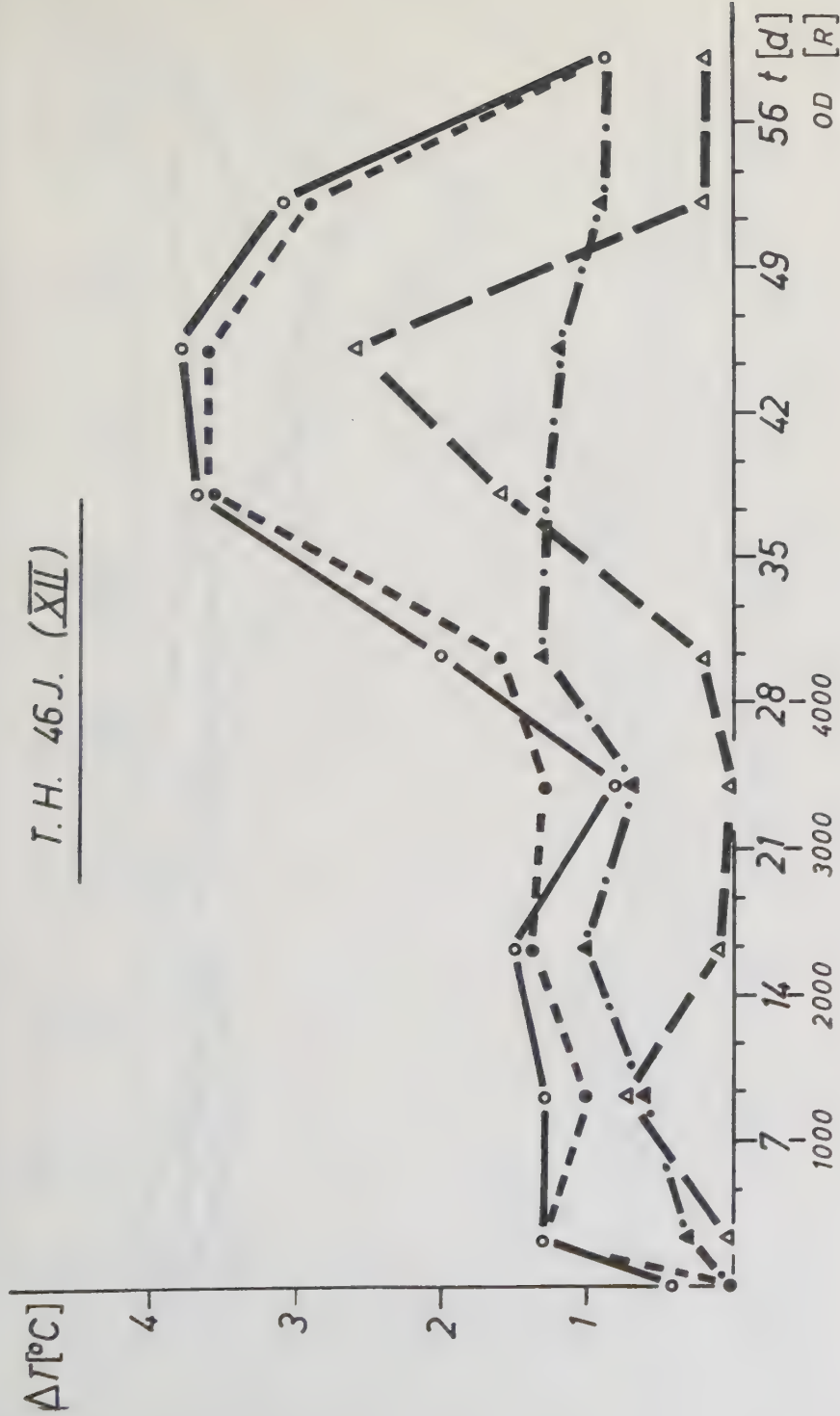
-306</

L. K. 56 J. (X)

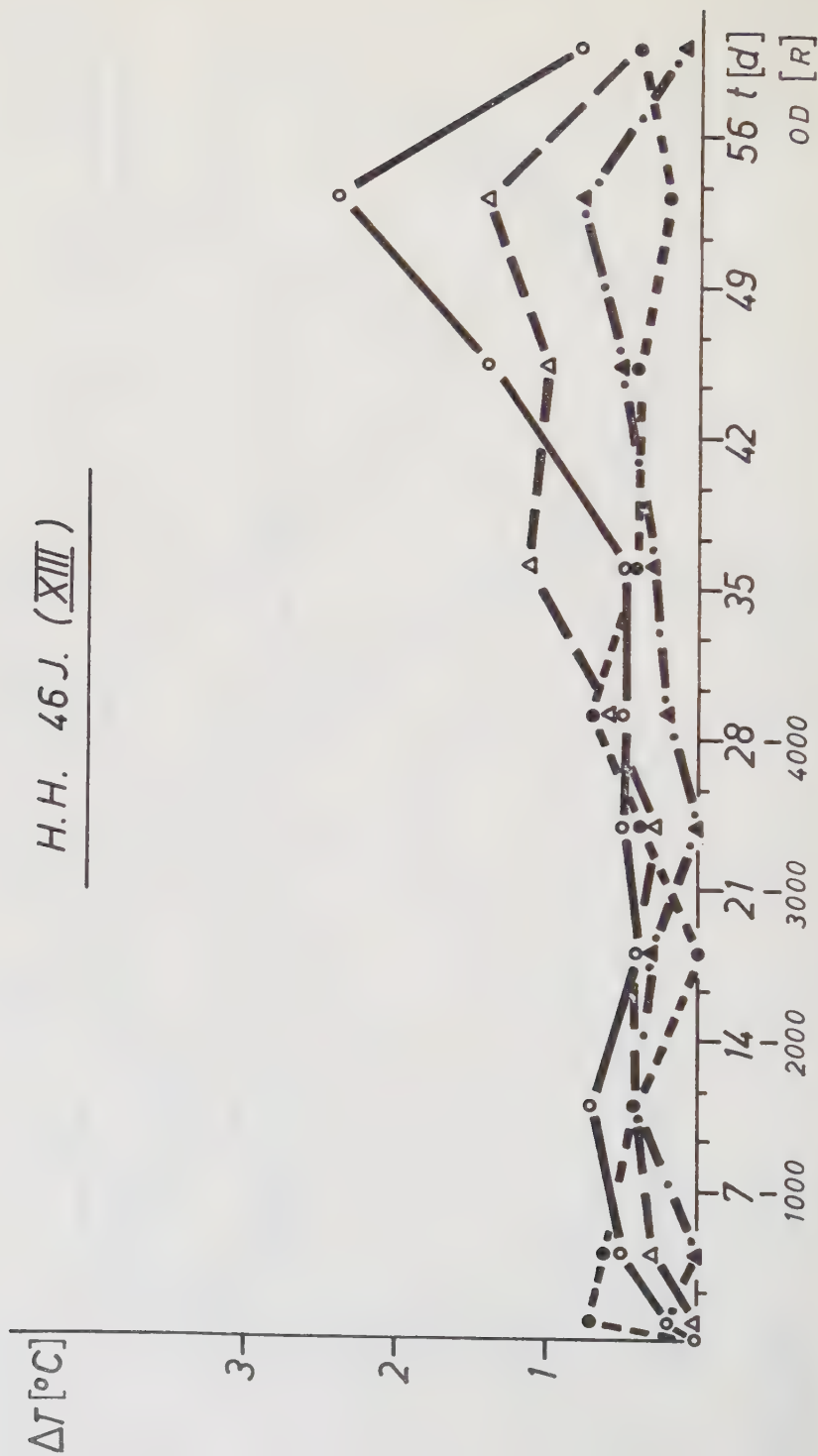


E. S. 66 J. ($\overline{XI}$)





H.H. 46 J. (XIII)



$\Delta T [^{\circ}\text{C}]$

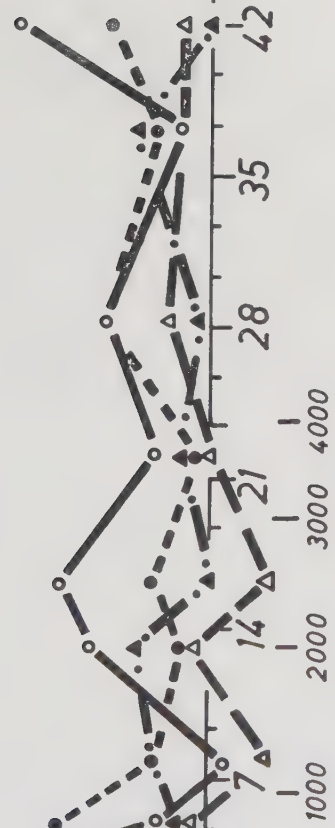
H.K. 60 J. (XIV)

3

2

1

-1



49 t [d]

OD [R]

Lebenslauf

Am 5. Juni 1947 wurde ich als Sohn des Arztes und Zahnarztes Dr. Karl Drescher und seiner Ehefrau Lieselotte, geborene Treusch, in Gießen geboren.

Nach vier Grundschuljahren besuchte ich die Herderschule in Gießen, die ich am 2. Februar 1966 mit dem Reifezeugnis verließ. Das Medizinstudium begann ich in Marburg. Dort legte ich 1967 das Vorphysikum und 1968 das Physikum ab. Nach dem ersten klinischen Semester wechselte ich zur Universität Gießen über. Im Sommer 1970 famulierte ich am Cook County Hospital in Chicago, USA.

Am 13. Januar 1972 legte ich in Gießen die Ärztliche Prüfung ab.

Für die Themenstellung und freundliche
Unterstützung danke ich
Herrn Professor Dr. Dr. G. B a r t h
und Herrn Dr. W. K e r n .

Herrn Dr. R. H a a s und
Herrn Dr. H. H a r d t sage ich für
ihre ständige Diskussion und Beratung
bei der technischen Durchführung
meinen herzlichsten Dank.

Für die Durchsicht und Diskussion des
Manuskriptes danke ich
Herrn Professor Dr. L. R a u s c h
und Herrn Professor Dr. D. R i n g l e b .

Herrn Professor Dr. D. H e e n e
danke ich für die Durchführung der
Blutgerinnungsanalysen.

Herrn Professor Dr. J. D u d e c k
danke ich für die Beratung in statisti-
schen Fragen.

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg